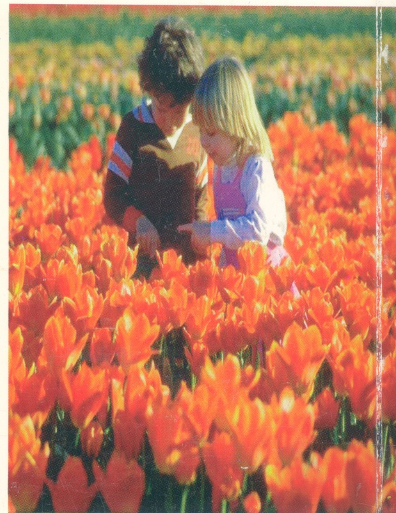
التلوث البيئى والسموم

الديناميكية واستجابة الجهاز العصبى لهما





ا. د فتحى عبد العزيز عفيفى

دار الفجر للنشر والتوزيع

التلوث البيئي والسموم

الديناميكية وإستجابة الجهاز العصبي لهما

تأليف

أ.د فتحي عبد العزيز عفيفى

أستاذ كيمياء وسمية المبيدات

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

دار الفجر للنشر والتوزيع

رقم الإيداع	حقوق النشر
99 /13544	الطبعة الأولي 2000
الترقيم الدولي .I.S.B.N	جميع الحقوق محفوظة للناشر
977- 5499 - 55 - 0	

دار الفجر للنشر والتوزيع

4 شارع هاشم الأشقر – النزهة الجديدة – القاهرة

تليفون : 2944119 (00202)

فاكس : 2944094(00202)

المحتويات

مقدمة

أغلب السموم و الملوثات البيئية و الأغرب أن مبيـــدات الآفــات تقتــل استنادا إلى تأثيراتها على الجهاز العصبي ويكمـــن الســبب فـــي الحساســية الخاصة بالجهاز العصبي كجزء من الجسم يظهر التقييم والتأثير الأكبر للتلف الغير عكسي (Irreversible damage) كنتيجة منطقية لإعاقة الإنتقـــال الســوي (Even transient block) فهو المتحكم في سلوك الكـــائن الحـــي كمـــا يرتبـــط بالأنشطة المختلفة لأعضاء الجسم ومواطن الإحساس المباشـــر (اللمســـي) والغير مباشر (سمعي و شمي) بينما السموم الأخرى و التـــي لا يكـــون المخ أو الجهاز العصبي المركزي هو هدفها الأولى المستهدف فينتج تأثيرهـــا الجوهري علية مثل أول أكسيد الكربون و الذي يعترض ويعوق سعة الدم في حمل أكسيجين (Block the oxygen carrying capacity) فيتلف المخ لحرمانه مـــن احتياجاته للأكسيجين .

والكثير من جزئيات السموم تعمل مباشرة على أجزاء متخصصة مـــن الجهاز العصبي المركزي والسبب يكمن في حقيقة عدم مقدرته على تحمـــل إضطراب سريع وجيز (Brief interruption) سواء أكان علية مباشرة أو علـــى أنسجة حساسة أخرى كالقلب والرئتين و التي لها دورها الحيوي في صيانـــة الوظيفة العصبية للجهاز العصبي .

وكما سيتضح بعد يتكون الجهاز العصبي من شبكة متصلة من الأليـــاف (Net fibers) متداخلة مع بعضها وفى نفس الوقت متداخل مع خلايـــا أنســـجة أعضاء أخرى كالعضلات والمستقبلات الحســـية (Sensory receptors) فـــهو متداخل أو اتصال وليس تلامس فعلى حيث تنغمد به في مساحة ما أو فجـــوة بها حيث لا يوجد اتصال بينها وبين الأغشية أو السيتوبلازم بها حيث يكـــون هذا الاتصال كما سيتضح بعد نتيجة انتقال إشارات كهربية :ســـيال عصبـــي (Neural impulses) عبر طول الغشاء المغلف لليفه العصبية (المحور العصبـــي) عن طريق انتشاره من خلية لأخرى (Propagation) سواء أكان بين خليتيـــن عصبيتين أو بين خلية عصبية وأخرى عضلية و ذلك خلال وسيط كيميائي

ناقل (Transmission chemical mediator) وهو مادة عضوية ترتبط بالمستقبل في الخلية المجاورة المستعدة لإستقبال الإستجابة فهي عملية نقل كيميائية و ليست سلبية (Not passive conduction) ولكنها تصاحبها زيادة في الحرارة و إستهلاك للأكسيجين خاصة في فترة الراحة التي تعقب مرور السيال العصبي. وللجسم آليات قوية للدفاع عن الجهاز العصبي بصفة خاصة وعن الجسم بصفة عامة و التي تشمل الإنهيار التمثيلي : (Metabolic degradation) ووسائل الإخراج المختلفة : (Excretion pathways) و التي تجعل ظهور تأثيرها الوجيز السريع صعب . وقبل البدء في إيضاح تأثره بالسموم البيئية المختلفة ودرجة استجابته لها يجب الإلمام بفكرة مبسطة وموجزة ومقارنة عن الجهاز العصبي في اللا فقاريات والفقريات و التي تتعرض للسموم و الملوثات البيئية عن طريق الخطأ الغير متعمد في حين أن السموم المختلفة (كالمبيدات بجميع أنواعها) مخلقة من أجل مكافحة الكائنات المستهدفة (كالآفات المختلفة : حشرية و حيوانية و فطرية و بكترية و فيروسية و حشائشية) في نفس الوقت تلعب دورها في تلوث مكونات النظام البيئي(Environmental System Components) . ومن الأهمية بمكان الأخذ في الاعتبار في هذا الصدد أن الاختلافات المتفاوتة بين سلوك الكائنات المختلفة تعزى أساسا إلى التركيب المعقد للجهاز العصبي المركزي وليس إلى تفاوت درجة وشدة وكيفية إستجابة الخلايا العصبية والمرتبطة بمدى ما تتيحه التوصيلات العصبية عند مناطق الشبك العصبية والشق التشابكى (Synapses and synaptic cleft) .

و نظراً لما تعانيه المكتبة العربية من نقص واضح و ملموس في الكتب العلمية باللغة العربية و نقصا أكثر وضوحاً في الكتب العلمية في هذا المجال فقد رأي أن يغطي هذا النقص وبشكل واف ليكون مرجعا لليوم و غدا . و الله نسأل أن يكون جهدا و إضافة ينتفع بها في هذا المجال

و الله ولي التوفيق

المؤلف

الباب الأول

المناطق التشريحية للجهاز العصبي
وإستجابتها للسموم والملوثات البيئية

المناطق التشريحية للجهاز العصبي

يتكون الجهاز العصبي من :

١-الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System : CNS) :

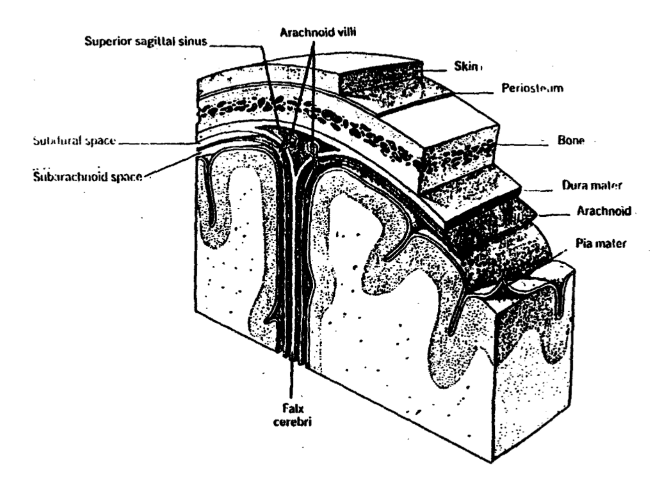
ويتكون من العديد من الخلايا العصبيـــة تتصـــل ببعضـــها بالتفرعـــات الشجيرية (الشبك العصبية) ويتضمن:

١-١-المخ (Brain) :

يتم حماية المخ من الإصابات الميكانيكية و غيرها بواسطة الجمجمـــة (skull :back bone) وبعض الأغشية كالحاجز الدموي المخـــي Blood Brain) Barrier : BBB) في الجهاز العصبي المركزي شكل رقم (١-١) وكذلك الحاجز الدموي العصبي (Blood Nervous Barrier : BNB) بالجهاز العصـــب الطرفـــي حيث تتقارب الخلايا بشدة من بعضها كذلك خلايا الإندوسليال ذات الأوعيـــة الدقيقة (micro pinocytotic) فلا تنفذ الجزيئات الكبـــيرة ولطالمـــا أن نفاذيـــة الأغشية العصبية منخفضة للمواد القطبية والمواد ذات الوزن الجزيئي العـــالي فمن هنا تتمكن فقط المواد الكيميائية الليبوفيلية أن تعـــبر الحـــاجز الدمـــوي المخي وتنفذ لأنسجة المخ هذا بجانب خاصية النفاذية الإختباريـــة Selective) (permeability و التي تسمح للجلوكوز وبعض المواد الغذائية الأساسية بـــأخذها وإخراج نواتج فضلاتها حيث الإمداد الدائم والمستمر للأكسيجين والجلوكـــوز عمليات أساسية للجهاز العصبي المركزي.

ويلاحظ أن الحاجز الدموي المخي غير واضح في كل المناطق حيـــث تتأثر بعض مناطق المخ والغير محمية بالحاجز كمنطقة تحت سرير المـــخ : تحت المهاد :الهيبوثالاماس (Hypothalamus) بالجلوتامات وعدد من تركيبـــات المواد الغريبة (Xenobiotics) كالكيماويات والسموم و الملوثات البيئية .

ومما سبق يتضح أن الجهاز العصبي المركزي أكثر حماية من الجـــهاز العصبي الطرفي وهنا تكون التأثيرات السامة العصبيـــة (Neurotoxic effects) سريعة الظهور والتعبير عن نفسها بالجهاز العصـــبي الطرفي عن الـــجهاز العصبي المركزي كما في حالة مركب (Cytostatic adriamycin) .



شكل رقم (١-١) : رسم تخطيطي يبين الأغشية المحيطة بالمخ

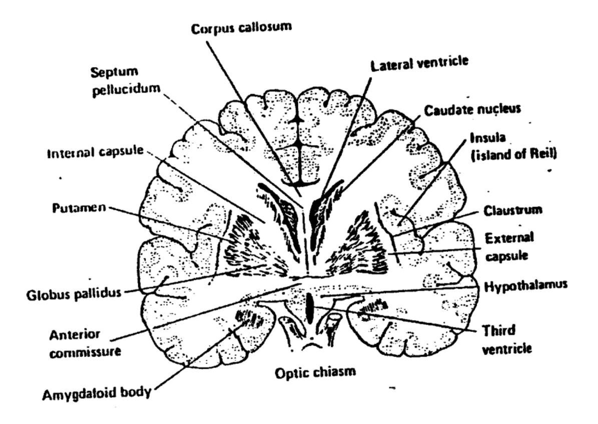
ويوضح الرسم التخطيطي السابق المساحات التخطيطية لتركيب المخ ذات السمية الإختيارية حيث يمثل المخ الجزء الأكبر والأعظم من الجهاز العصبي .

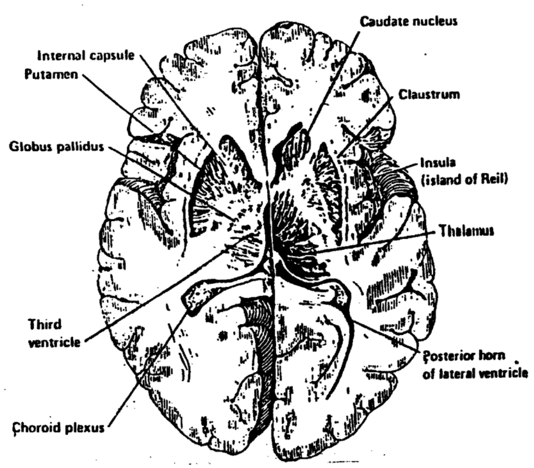
وكما سبق يفترض أن المخ يحاط بعائق إفتراضي وظيفي لحماية المخ من وصول جزيئات المواد الغريبة له حيث لوحظ أن جزيئات السموم عالية التأين (Highly ionized) والقطبية (Polar) لا تتمكن من التخلل والوصول إليه رغم وصول مثل هذه الجزيئات للعديد من أنسجة أعضاء الجسم المختلفة كالكبد والكلى والعضلات . بينما المواد المهدنة و السهلة الذوبان في الدهون (Soluble in lipid) والغير قطبية تصل للمخ بسهوله وكأن هذا العائق الدموي المخي غير موجود مما أدى لإجراء الكثير من البحوث و الدراسة التي تناولت تركيبه التشريحي فالغالبية العظمى من الخلايا القليلة النوع المكونة له هي خلايا عصبية (Neurons) حيث تتصل كل خلية عصبية بالعديد من الخلايا الأخرى و التي تصل بالمئات و تحول دون وصول مثل جزيئات هذه السموم أو تحد من درجة وصولها للدورة الدموية لفراغ المخ الوسطى .

وباستخدام الميكروسكوب الإليكتروني (Electronic microscope) وتطويع التقنية الهستوكيميائية (Histochemical technology) أمكن تعليل ذلك بما يلي:

أ- وجود خلايا الجليا (Glia) بالشعيرات الدموية المنتشرة بالعائق الدموي المخي بحيث يوجد في بطانتها الخلوية زوائد تحجز وتمنع اقتراب جزئيات مثل هذه السموم من أماكن عديدة بالمخ بينما الأماكن التي لا توجد بها خلايا الجليا مثل النتوء الوسطى للمخيخ (Median eminona) وتحت المهاد أو تحت السرير (Hypo thalamus) والبطين الرابع (Postema of 4 Th ventricle) تمر منها جزئيات هذه السموم بسهوله دون أن تحجز ، شكل رقم (١-٢) .

ب- تتصل الشعيرات الدموية المحتوية على خلايا الجليا ببعضها عن طريق أنسجة (Zonal occuludents) مكونة حويصلات وتقاطعات محكمة في السيتوبلازم تسمح بعبور الجزئيات الصغيرة الحجم ولا تسمح بمرور جزئيات المواد الغذائية كبيرة الحجم من حيث الوزن الجزيئى وتحتوى





شكل رقم (١-٢) : تخطيط لقطاع رأسي و أفقي في المخ

هذه التقاطعات (الحويصلات) على ثقوب بأغشيتها الخلوية لوحظت أثناء الحالات المرضية للجهاز العصبي كاستسقاء المخ نتيجة تعرضه للكيماويات والمواد السامة و الملوثات البيئية أو المواد المشعة أو لنقص الدم الواصل للمخ حيث تمر منها جزيئات السموم المرتبطة بالجزيئات الكبيرة (Macro molecules) كجزيئات البروتين .

ج- يتكون الفراغ الخارجي بين الغشاء الفاصل بين الخلايا المبطنة والخلايا العصبية من بروتينات مخاطية ليفيه (fibular muco protein) له صفات تمكنه من العمل كمنخل ينظم التدفق الكهرواسموزى (Electro osmotic) للماء و الجزيئات الغذائية وتمنع مرور الجزيئات الأخرى .

د- لا تؤثر المواد السامة المخترقة لأنسجة المخ بنفس الدرجة في كل أنواع الخلايا العصبية الثلاثة لتفاوت درجة حساسيتها مما يعكس الاختلاف الفردي في التركيب الكيميائي للخلايا كذلك الإختلاف الفردي في درجة تغذيتها الدموية .

وقد تكون بعض هذه الاختلافات ناتجة عن المتطلبات الوظيفية للخلايا ، فالأحماض الأمنية المنبهة له ربما تسبب ضرر للخلايا العصبية بالمخ عن طريق زيادة التنبيه و الإرهاق الناتج عن زيادة التمثل الغذائي حيث توجد تركيزات عالية في مسارات مختلفة من المخ والمخيخ والتكوين الشبكي والعقد القاعدية والجهاز الليمفاوى من الإبينفرين (Epinephrine) و السيروتونين (Serotonine) و الأسيتيل كولين (AcetyL choline) و الدوبامين (Dopamine) ولكن مازال التقييم الإختياري ليس بالكفاءة التي تسمح بتعمق البحث في دور المخ ومستوى الأمنيات في الوظائف المتخصصة المختلفة.

dopa: HO, $HO-C_6H_3-CH_2-CH(NH_2)-COOH$

dopamine: HO, $HO-C_6H_3-CH_2-CH_2-NH_2$

norepinephrine: HO, $HO-C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH_2$

Serotonin: HO–(indole, N–H)–$CH_2-CH_2-NH_2$

epinephrine: HO, $HO-C_6H_3-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3$

هـ- الخلايا الكبيرة بمنطقة قشرة المخ (Cerebral cortex) و خلايا المنطقة الهرمية (Pyramidal cells) و خلايا بكنجج (Picking cells) بالفص المخي والخلايا الحركية (Motor cells) في القرن البطني (Ventral horn of Spinal cord) للنخاع الشوكي بها نواة كبيرة غير عادية وحمض ديزوكسي نيوكليك (DNA) في شكل إيوكروماتين (المسئول عن التناسخ) عادة ما يكون لها العديد من النويات و التي تشير إلى نشاط ميتابوليزمي عالي في عمليات الهدم والبناء و بالتالي زيادة القابلية لحدوث ضرر ناتج عن نقص أكسيجين أو إنعدامة: أنوكسيا (Anoxia) في حالة النشاط الوظيفي للخلايا كما في الصرع التشنجي (Epileptic convulsions) يدمر هذه الخلايا.

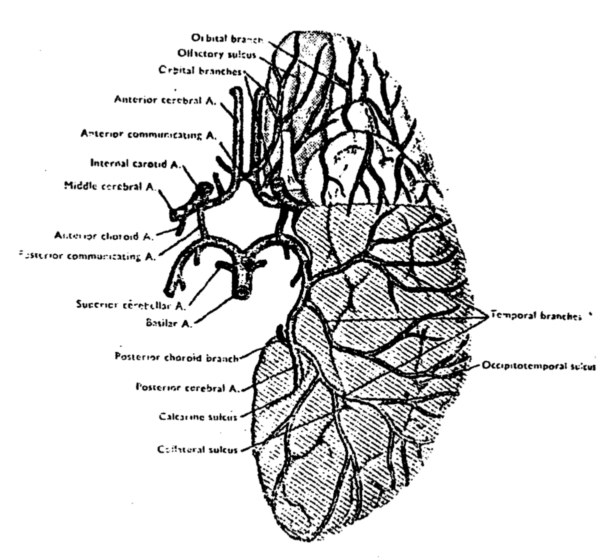
وبصفة عامة فالضرر الذي يصيب واحد أو أكثر من منـــاطق الجـــهاز العصبي يتحقق من جراء التعرض للسموم بواسطة :

- سهولة إختراق الخلايا من خلال عوائقها.
- نقص أو إنعدام الأكسيجين الواصل للخلية (Anoxia) سواء نتيجة إختلاف تتدفق الدم أو للإحتياجات الحيوية المختلفة .
- الحساسية الفردية للخلية نتيجة الإختلاف الكيماوي و النوعي و الكمي بمركبات الخلية.

و- الشعيرات الدموية الدقيقة المخية ليست مثقبـة (Porous) كمـا بخلايـا الأنسجة الأخرى :
فأنزيم الميكرو بيرأكسيديز(Micro peroxidase) والبـالغ وزنـة الجزيئـى ١٨٠٠ دالتون ينتقل خلال الأنسجة الأخرى ولا يتمكن من الأنتقـال خـلال الشعيرات الدموية للمخ ، شكل رقم (١-٣) .

ومن هنا يمكن القول بأن للمخ آلية أخرى للحصـول علـى إحتياجاتـة الغذائية كالكربوهيدرات والأحماض الأمينية و التي تعتمد على آليـة انتقـال دموي خاص بـالمخ (وسـبق شـرحها لانتقـال الهكسـوز و الأحمـاض الكربوكسيلية و الأمنية و الأمنيات و الأيونات غير العضوية) وعلية تمنـع دخول الجزيئات القطبية للمخ أو تؤخر دخولها .
وكل هذه الحقائق تشير بأن أغلب السموم و إن لم يكن كلها تستبعد مـن أنسجة المخ فإنه على الأقل يعاق تلامسها مع الأنسجة الحساسة .

ومن الشيق الغاني (telcological) أن الأنظمة الفسـيولوجية الضروريـة للبناء تمتلك مثل هذه الصفات التركيبية الواقية كأغشية المعي بالكائنات الحيـة المتطورة والمشيمة (Placenta) و أغشية المخ والعائق الدموي للمخي .



<u>شكل رقم (١-٣)</u> : التغذية الدموية للمخ

وعلية فلتفهم السمية البيوكيميائية للجهاز العصبي المركزي فمن الضروري معرفة متى يمكن لجزيء السم أن يمر خلال هذه العوائق أو متى يحدث تغيير أو تدمير به أو كنتيجة لحوادث ثانوية ، فالعديد من التعميمات قد تعمل حول هذه الحالات.

والجزيئات الكبيرة كالليبيدات و البروتينات غالبا لا تخترق أو تؤخذ بشدة وبالتبعية سوف يهضم الجسم البروتينى بالأنسجة الطرفية حتى بالتركيزات الكافية منها ، أما الجزيئات القطبية فتستبعد طبيعيا لان العائق الدموي المخي غشاء ذو طبيعة محبة للدهون وبدرجة كبيرة لذا فالمواد الغير

قطبية أو الجزيئات الذائبه في الدهون تتخلل وتنفذ وتصـــل للمــخ بســهولة وتكون جاهزة له ، مقارنة بالجزئيات و الأيونات غير العضوية للزئبق مثـــلا (In organic mercury) ، فعند إنفراد الزئبق الغير عضوي من مركبات الزئبـــق العضوية بفعل ميكروبي مثلا ثم يؤخذ (تتناولة) الأســماك عــبر السلاســل الغذائية (Food chains) وكما يحدث عرضيا (mina mata) و الذي يلغى وظـائف المخ (CNS - Dysfunction) والناتجة عن التغيرات العصبية الدائمة ثم المــوت . ولنفس هذه الأسباب فعند تصميم عقار جديد (مركب جديد) فيجب مراعـــاة شحنة وتركيز أيون الهيدروجين الفسيولوجي للمنطقة التي يعمل فيها و بـــها هذا الدواء : إختيارية المعاملة والمركب التي تخفض فعلـــة علـــى الجــهاز العصبي المركزي . وقد تمكن أجهزة النقـــل المتخصصـــة مــرور بعــض جزيئات السموم المماثلة لمماكنــــات تركيبيــة (Analogous) أخـــرى لمــواد فسيولوجية للمخ بتمر يرها أو تفويتها (By-pass) للحاجز الدموي المخي مـــن خلال الفتحات أو مناطق الضعف (Supra ependymal) .

١-٢-الحبل الشوكي (Spinal cord) :

وهو حبل أسطواني طويل يمتد داخل العمود الفقري وتخرج منه إحدى وثلاثون زوجا من الأعصاب الشوكية (spinal nerves) تنقل الرسائل العصبية من المخ لأجزاء الجسم (والعكس يكون عن طريق الألياف المنتشرة به) ومن هنا ينتقل عدد لا نهائي من الرسائل : النبضات : السيالات العصبية (Nerve impulses) العصبية والحركية ، شكل رقم (١-٤) .

ويغلف الحبل العصبي بثلاث أغلفة تقوم بتثبيته في مكانه و توفير الحماية له من الصدمات المفاجئة و هذه الأغلفة من الداخل للخارج :

١. **الأم الحانية** (Pia matter) : وهى الطبقة الداخلية الرقيقة و الملاصقة تماما لسطح المخ في ارتفاعه و انخفاضه و هي غشاء رقيق من نسيج ضام يحيط بالمخ والحبل الشوكي وغنى بالأوعية الدموية .
٢. **الأم العنكبوتية**(Arachnoid matter) : طبقة رقيقة شفافة من نسيج ضام كغلاف وسطى يوجد به سائل مصلي يملأ الفراغ بين الأم الحنون والعنكبوتية يرطب سطحيهما و يسمح بحرية حركة المخ مع غشائيه .
٣. **الأم الجافية**:(Dura matter): وهى الغشاء الخارجي الصلب وهي نسيج ضام ليفي كثيف محيط بالمخ والنخاع الشوكي .
٤. **المادة الرمادية** :(Grey matter):وتلي الأم الجافية وتأخذ شكل الفراشة في المقطع العرضي ويوجد بها بروز ظهري بكل جانب (Posterior Grey column)) .كما يوجد بها بروز بطني بكل جانب (Anterior Grey column) كما يوجد قرن بطني (Internal horn) تتوسطه قناة مركزية ويحيط بها شريط من ألياف مستعرضة (الوصلة) إحداهما بالجهة الظهرية وتسمى بالوصلة الظهرية (Dorsal commissar) والأخرى بالجهة البطنية وتسمى بالوصلة البطنية (Ventral commissar) يوجد بها أجسام الخلايا العصبية وتخرج منها الزوائد الشجيرية (Dendrite) ويربطها

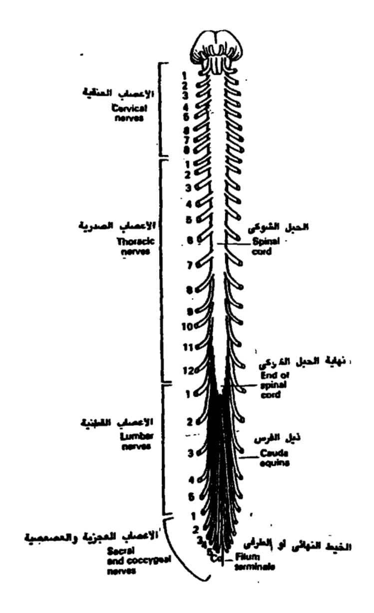
الغراء العصبي (Neuroglia) مثل:

ا- خلايا الأستروسيت الليفية (fiber astrocyte)

ب- خلايا الأستروسيت البروتوبلازمية (Protoplasmic astrocyte)

ج- خلايا الأوليجودندروجليا(Oligodendroglia)

د- خلايا الميكروجليا المغزلية(Micro glia)



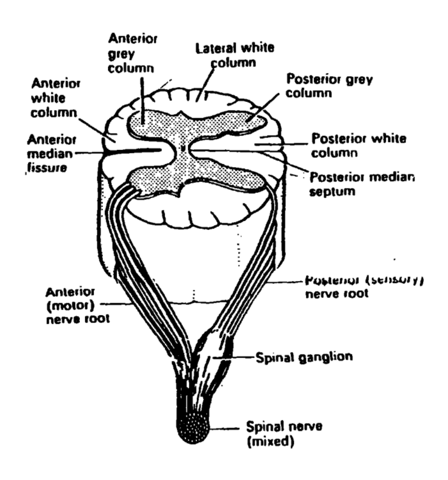
شكل رقم (١-٤):الأعصاب الشوكية وأماكن خروجها من الحبل الشوكي

والجدول التالي رقم (١-١) يبين كلا من الأعراض الناشئة عن تأثر الجهاز العصبي المركزي أو تنبيه الجهاز العصبي: الفعل النيكوتيني (Nicotinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي وعقد الجهاز البارا سمبثاوي أو تنبيه المستقبلات المسكرنيه:الفعل المسكريني(Muscarinic action) لحدوث تثبيط بمناطق الاتصال العصبي العضلي البارا سمبثاوي .

جدول رقم (١-١) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبي المركزي :

أعراض ناشئة عن تأثر الجهاز العصبي المركزي	أعراض ناشئة بالفعل النيكوتيني	أعراض ناشئة بالفعل المسكريني
إثارة زائدة Excitation رجفات Tremors فقد الإحساس No-sense زيادة إفراز العرق Sweating زيادة إفراز اللعاب Salivation انبساط عضلي Muscle relaxation شلل إرخائي Flaccid paralysis (التأثر الغلاف الميليني للمحور (demyelination)) شلل بالأطراف الأمامية ثم الخلفية مرحلة التمدد Prolongation شلل كامل الموت العلاج: تضاد بالأتروبين	تكتل الألياف العضلية نتش عضلي muscle twitching شلل بالعضلات Muscular paralysis شلل بعضلات التنفس Respiratory muscular paralysis صعوبة بالتنفس(صوت حاد) Wheezing فشل عملية التنفس Respiratory failure والموت لفشل التنفس Death أيونات الماغنسيوم و الأوكسيمات	نشاط زائد بالجهاز الهضمي Hyperactivity of gastrointestinal sys. انبساط العضلة العاصرة بالقناة الهضمية إسهال شديد Diarrhea انبساط عضلات المثانة والبول Oligurea (urination) رؤية غير واضحة(meiosis) لانقباض عضله العين pupillae m.stimulation تدميع Lachrymation هبوط ضربات القلب بعد سرعتها وإنخفاض الضغط لأتساع الأوعية إنقباض القصبة الهوائية وزيادة إفرازها بالأتروبين لتلاشى تأثير الأسيتيل كولين أو بالأزرين

ويبدو قطاع الحبل الشوكي بحالة الطبيعية (قبل التعرض للسموم) كما في الشكل رقم (١-٥) حيث تجويف القناة المركزية(Central canal lumen) منتظم ومحاط بخلايا منتظمة من العقد العصبية(Regulatory scattered ganglionic cells) وعادية (normal tract) . أما بعد التعريض للسموم فتظهر فجوات كبيرة غير منتظمة بجانب تحطيم الغشاء الميليني للنخاع (Demylatic : degeneration of myelin sheath) وتقيم لون أنويه خلايا العقد (Nuclei of ganglia cells) أما السيتوبلازم فهو غير محبب.



شكل رقم (١-٥): قطاع عرضي في ا. بل الشوكي و كيفية اتصال المادة الرمادية بالأعصاب

ولبعض مناطق المخ كيميائية حيوية تكون أكثر عرضي للسموم التــــى توجد بالدم بصورة مباشرة وبعض المناطق الأخرى تتـــأثر بصـــورة غـــير مباشرة ناتجة مثلا عن مرض تليف الكبد الكحولـــي (Hepatic elcoholopathy) والذي يبدأ باختلال الخطوة (Ataxia) وتصلــــب العضـــلات (Muscle rigidity) ورعشتها(Tremor) وتغيرات عضلية وعقلية وعدم ثبـــات عـــاطفي(Cmotiory) وضعف الذاكرة (Dementia) لفقد بعض خلايا الأسيتوسيت بـــالعقد العصبيـــة القاعدية والقشرة المخية والمخ ، حيث زيادة شدة المـــرض تـــؤدى لزيـــادة الأمونيا في البلازما لعدة أضعاف ، ومن أمثلة هذه المواد الكيميائية ما يلي:

١ -ميثيونين سلفوكسيميك(Methionine sulfoximic) :

حيث تسبب تلف غلاف الميلين وعرقلة تخليق الجلوتامين أنزيميا فيـــؤدى للتسمم بالأمونيا المتراكمة تتدريجيا وبزيادة تراكمـــها تســـبب التشـــنج بعـــد ساعات.

٢ -الجلوتامات(Glutamate) :

تقوم تحت المهاد:الهيبوثالامس (Hypothalamic) و التي تقـــوم بوظـــائف لاإرادية و حشوية كتنظيم حرارة الجسم و المحافظة علـــي ثباتـــها و كذلـــك تنظيم مستوي الماء بالجسم من خلال إفرازها لهرمون مضاد لإدرار البـــول (ADH) يحث الكلي علي امتصاص الماء و أيضا تنظيم وزن الجسم اســـتثارة الشهية لتناول الطعام كما أنه ينظم عمل الفص الأمـــامي للغـــدة النخاميـــة و المسيطرة و المتحكمة في عمل كثير من الغدد الأخرى و كذلـــك الـــهرمون القابض للرحم و الغدد الحويصلية الثديية المفرزة للبن . أما ســـيطرته علـــي المراكز السفلية في جذع المخ و المتحكمة في سرعة ضربات القلب و ضغـط الدم و التنفس و حركة المعدة و الأمعاء و إفرازاتهما الهاضمـــة . و تســـبب إصابة تحت سرير المخ : تحت المهاد تحلل نواة (Geniculata) وانـــهيارها و كذلك تلف في نواة (Cuadate) .

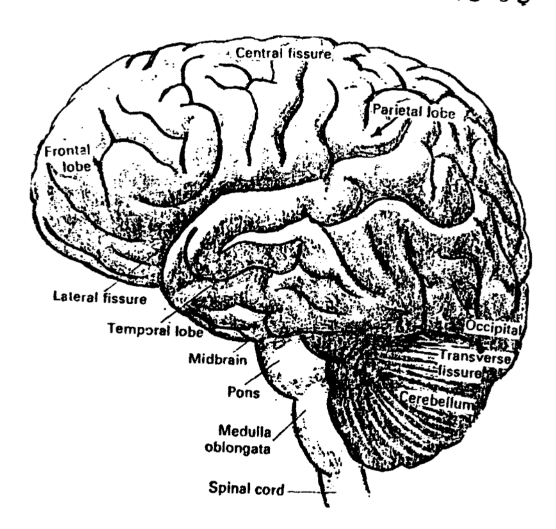
وتكون آلية فعلها (Mode of action) عن طريقة حالة ثابتة مـــن الكهربيـــة السالبة مع نفاذ محتوى الطاقة وعدم التوازن الأيونى و تكون الخلية العصبـــة والزوائد أكثر تأثيرا.

٣-بيريثيامين (Pyrithiamine) :

يسبب نقص الثيامين تلف الجسم الندبى و يصحبه نقص في نشاط إنزيم ترانس كينوليز (Trans kinolase)

٤- مركب الددت (DDT) :

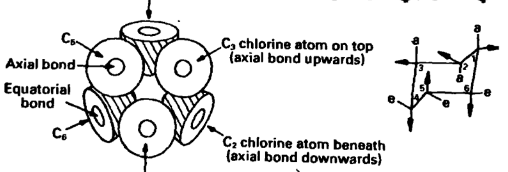
يؤدي التعرض المزمن لمركب الددت إلي ظهور تغيرات في خلايا القرن الأمامي (Anterior horn) والمخيخ (Cerebellum) ، شكل رقم (١-٦) فيظهر بها تغيرات مع فقد خلايا بيركنج (Perking) مما يؤدى لرعشة وعدم توافق عضلي ونتش بالعضلة .



شكل رقم (١-٦) : رسم تخطيطي يوضح تركيب المخ

٥-اللندين (γ-isomer of Hexa Chloro cyclo Hexane : HCH :Lindane) :

يؤدى التعرض إلي مركب اللندين وهو إحدي مركبات السيكلودايينات و كان يسمي بسادس كلوريد البنزين (Benzene Hexa Chloride : BHC) التي أنتشر نطاق استخدامها و لفترة طويلة و بنطاق واسع علي المستوي العالمي وخاصة في مصر إلي إثارة ورعشة وتشنجات .



٦-الزئبق (Mercury) :

يؤدى التعرض المزمن لتغيرات نفسية كما يترسب في كبسولة العين الأمامية مع رعشة خفيفة و اضطراب بالجهاز العصبي اللاإرادى كزيادة اللعاب . ويخترق ميثيل الزئبق المخ ويستقر بخلايا بيركنج والخلايا المحببة بالمخ ويؤدى التسمم لضمور بعض أماكن موضعية بالقشرة (FocaL attrophy) مع اضطراب حسي و اختلال الخطوة (Ataxia) ولعثمة الكلام (Dysarthria) . كما يؤثر على الألياف الحسية اكثر من الألياف الحركية. كذلك يعرقل نفاذية الغشاء حيث يرتبط بمجاميع السلفهيدريل (SH) وهنا تتأثر الخلايا الصغيرة أكثر من الخلايا الكبيرة ربما لكبر نسبة الغشاء السيتوبلازمى .

٧-ثيوجلوكوز الذهب (Gold thioglucose):

يؤدى لتدمير إختياري ببعض مجموعات خلايا الجهاز العصبي المركزي فيظهر الشلل لالتهاب الأعصاب الطرفية ونزع الميلين من خلايا شوان وبالمناطق التي يقل فيها العائق الدموي المخي كما بالفئران الغير مصابة بالسكر مما يوحي بمستقبلات جليكوزيدية في تحت المهاد (Sub-thalamus) و الضروري لترسيب الحديد في النواة مع الأخذ في الاعتبار أنه عقار مستخدم في علاج التهاب المفاصل و الجرعات الصغيرة منه تتركز في الليسوسوم مع تورم المخ و باستمرار التعرض ينتشر خلال القشرة الداخلية بالمخ (Inner cerebral cortex)

٢-الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous system : PNS):

ويتكون الجهاز العصبي الطرفي (المحيطى) من :

٢-١-الأعصاب المخية (Cranial nerves) : و هي أثنـــى عشــرة زوج مـــن الأعصاب و تخرج من السطح السفلي للمخ ، شكل رقم (١-٧) توزع أغلبــها في منطقة الرأس و العنق باستثناء العصب العاشر :العصب الحـــائر (Vagus nerve) و الذي يمتد خلال تجويف الصدر و البطن و هي كمـــا بـــالترتيب التالي :

١-العصب الشمي (Olfactory nerve) والخاص بحاسة الشم.

٢-العصب البصري (Optic nerve) والخاص بحاسة البصر.

٣-العصب الحركي العيني (Oculomotor nerve) والخاص بحركة العين.

٤-العصب البكري (Trochlear nerve) والخاص بحركة العين.

٥-العصب التوئمي الثلاثي(Tri geminal nerve) والخاص بتغذية جلد الوجه والفم واللسان والأنف والجيوب الأنفية وتغذي الأسنان و عضلات المضغ بأعصاب حسية.

٦-العصب المبعد (Abducent nerve) والخاص بحركة العين.

٧-العصب الوجهى (Facial nerve) و المغذي للعضلات الإرادية المتصلة بالوجه للتعبير عن المشاعر وحلمات التذوق بمقدمة اللسان و بعض الغدد اللعابية .

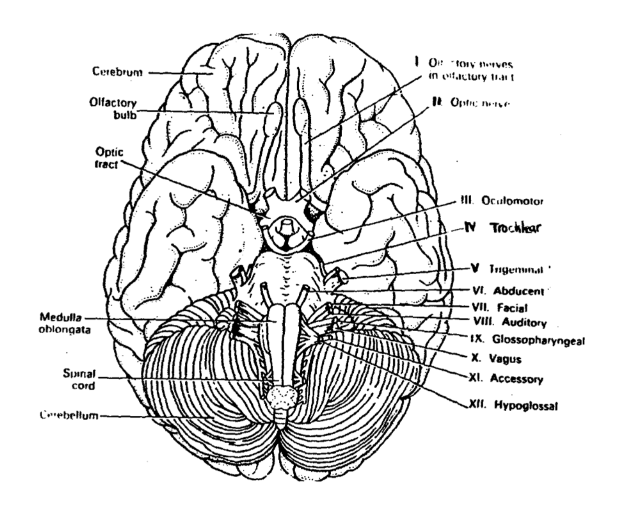
٨-العصب السمعي (Acoustic nerve) ويغذي الأذن الداخلية و يختص بحاسة السمع و الأتزان .

٩-العصب اللساني البلعومي (Glosso pharyngeal nerve) ويغذي حلمات التذوق بالجزء الخلفي من اللسان والغدد اللعابية النكفية وعضلات البلعوم .

١٠-العصب الحائر (Vagus nerve) ويغذي في الصدر: القلب(يقلل سرعة دقات القلب) والشعب الهوائية (يضيق الشعب الهوائية) و المعدة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و الأمعاء الدقيقة (فينشط حركتها وإفراز عصارتها) و مقدمة القولون وإفراغ العصارة المرارية .

١١-العصب الإضافي (Accessory nerve) و يغذي بعض عضلات العنق .

١٢-العصب تحت اللساني (Hypoglossal nerve) و يغذي عضلات اللسان .



شكل رقم (١-٨) : أماكن خروج الأعصاب المخية من السطح السفلي للمخ

٢-٢-الأعصاب الشوكية (Spinal nerves) :

وهي أحدي و ثلاثون زوجا من الأعصاب و تخرج من الحبل الشـــوكي و هي :

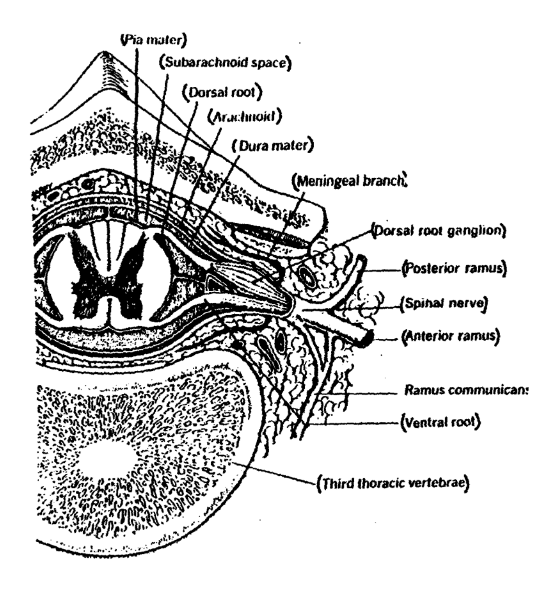
١-الأعصاب العنقية (Cervical nerves) عددها ثمانية أزواج تغذي منطقة العنق
٢-الأعصاب الصدرية (Thoracic nerves) وعددها أثني عشرة زوجا من الأعصاب و تغذي منطقة الصدر .
٣-الأعصاب القطنية (Lumber nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة القطنية.
٤-الأعصاب العجزية (Sacral nerves) و عددها خمسة أزواج من الأعصاب و تغذي المنطقة العجزية .
٥-الأعصاب العصعصية (Coccygeal nerves) وهي زوج واحد من الأعصاب.

وينبثق كل عصب من الأعصاب الشوكية من الحبل الشوكي من جذريــن وهما ، شكل رقم (١-٨) :

الجذر الأمامي (Anterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حركية صادرة Efferent motor) تخرج من الحبل الشوكي .

الجذر الخلفي (Posterior root) : و يحتوي علي ألياف عصبية حسية واردة (Afferent sensory) تدخل إلي الحبل الشوكي و يحتوي الجذر الخلفي علي عقدة عصبية تسمي بالعقدة العصبية الظهرية خلاياها العصبية تمتد منها فروع إلي سطح الجسم أو إلي داخله لتتلامس مع المستقبلات الحسية بينما تمتد فروع منها

لداخل الحبل الشوكي حاملة السيالات العصبية (Nerve impulses) الواردة من المستقبلات الحسية.



<u>شكل رقم (١-٨)</u> : الجذور الأمامية و الخلفية المنبثقة من الحبل الشوكي و العقد العصبية الظهرية

و تتكون خمسة ضفائر عصبية من خلال تلامــس فــروع أعصــاب معينة بالقرب من مناطق معينة وهي ، شكل رقم (١-٩) :

١-الضفيرة العنقية (Cervical plexus) و تغذي مناطق الجلد في الرأس و العنق و الصدر و بعض عضلات العنق و الحجاب الحاجز وتخرج من منبت الذراع .

٢-الضفيرة العضدية (Brachial plexus) و تغذي الذراع و مناطق بالصدر و العنق وتخرج من منبت الذراع .

٣-الضفيرة القطنية (Lumbar plexus) وتغذي الجلد و العضلات السفلي من الجدار الأمامي للبطن و الأعضاء التناسلية الخارجية و بعض عضلات و مناطق الجلد في الساق و تنبت من منبت الساق .

٤-الضفيرة العجزية (Brachial plexus) و تغذي باقي الساق و الأرداف (Buttocks) و الجزء السفلي من الحوض : العجان (Perineum) و تنبت من منبت الساق .

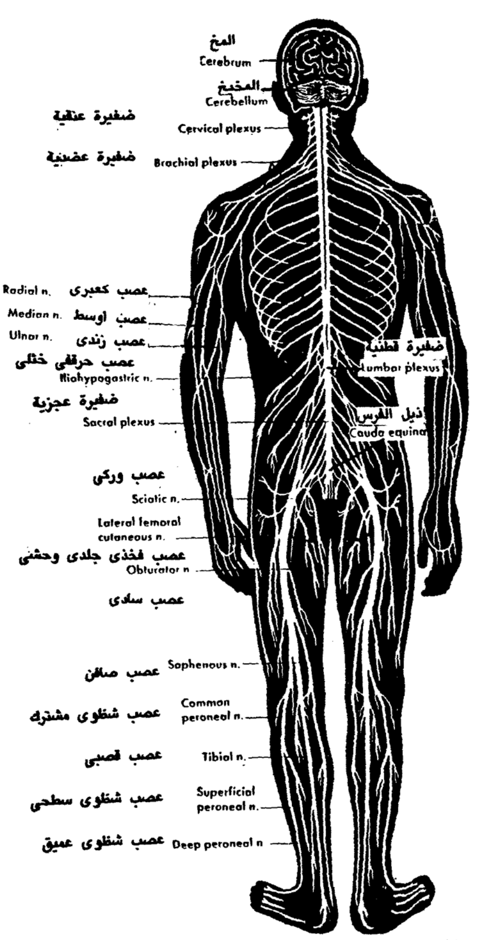
٥-الضفيرة العصعصية (Coccygeal plexus) و تغذي عضلة الرفع الشــرجية (Levator ani) و مناطق من جلد العجان .

بينما ينقسم الجهاز العصبي وظيفيا من الناحية الفسيولوجية إلى :

١-جهاز عصبي طرفي إرادي(Somatic Peripheral Nervous System) :

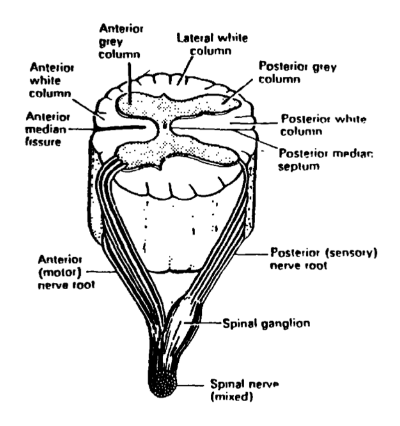
و وظيفته التحكم الحسي و يختص بحركة الكائن و تفاعله مــــع البيئــة المحيطة و أستجابته لمؤثراتها كتحريك أعضاء الجسم أثناء الجري و المشــي والكلام و...... طبقا لتفكير ورغبات الإنسان و كما يتراءى له .

ويتكون من أعصاب منشأها خلايا القرن الأمامي المحركة (Motor anterior horn cells) في الحبل الشوكي ، شكل رقم (١-١٠) و تشمل :



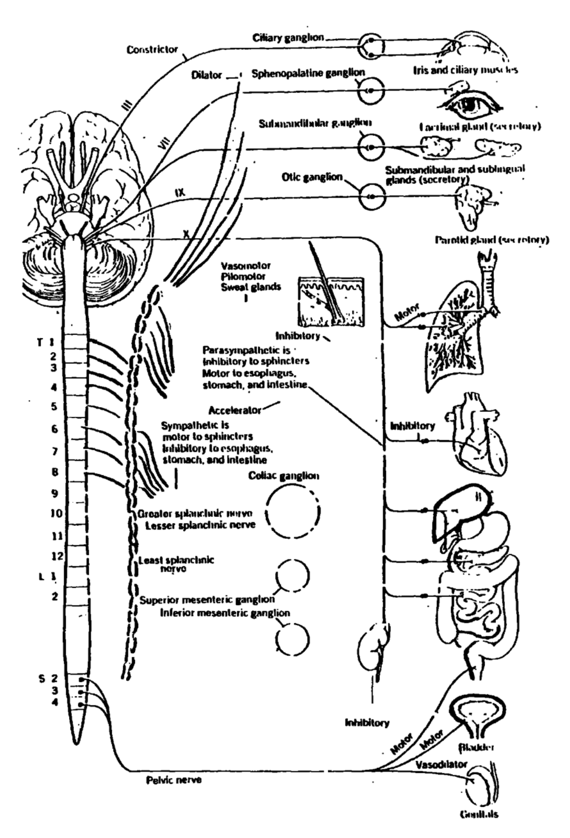
شكل رقم (١-١٠): الضفائر العصبية و المناطق المتغذية بها

- الألياف العصبية المحركة : المصدرة (Efferent nerve cells): و التي تنقل الإستجابة : الأوامر من المخ للغدد والعضلات الإرادية شكل رقم (١-١١)



شكل رقم (١-١٠):منشأ الأعصاب من خلايا القرن الأمامي المحركة بالحبل الشوكي

- لألياف العصبية الحسية : الموردة (Afferent nerve cells): و التي تنقل المعلومات كإحساس الكائن بالمؤثرات الخارجية من أعضاء الحس ونهايات العصب إلى الجهاز المركزي العصبي حيث تتأثر كثيرا بالسموم خاصة السموم البيروثرويدية ومركب الددت لتداخلها في وظيفتها وهو ما يقود لإنقباضات شديدة .



شكل رقم (١-١١) : الوظائف المختلفة والمتحكم فيها الجهاز العصبي الإرادي

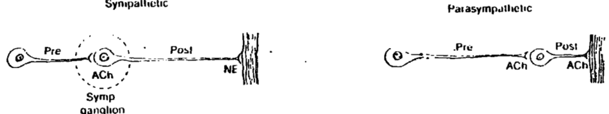
٢-جهاز عصبي طرفي لاإرادي(Autonomic peripheral Nervous System):

و وظيفته تختص بحركة العضلات المتصلة بالأجهزة والأعضاء الداخلية كالقلب والرئتين و الأوعية الدموية والكليتين ، شكل رقم (١-١٢).
و يعمل هذا الجهاز بصورة تلقائية دون تدخل الإرادة فيه و إن تأثر بحالة الإنسان النفسية من أحاسيس و مشاعر حتى لا تستنفذ جزء كبير من طاقته العقلية و جهده الفكري .

وينقسم الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي إلى قسمين حيث يكون فعلهما متضاد لبعضهما وليس في مقدرة الكائن التحكم أو السيطرة عليهما وهما :

٢-١-جهاز عصبي طرفي لاإرادي سمبثاوي(Sympathetic Autonomic P.N.S)

وتخرج خلاياه (neurons) من المناطق الصدرية و القطنية (Lumbar) من الحبل الشوكي .
ويمتاز :
أ- بكبر العقد العصبية المرتبة بسلسلة خارج الجهاز العصبي المركزي .
ب-محاور العقد العصبية الخلفية(Post ganglion axons) طويلة جدا و التي تزيد من سرعة ضربات القلب وتقلل من حركة ونشاط الجهاز الهضمي
ج-مادة التوصيل أو الناقل الكيميائي الوسيط (Chemical mediator) بالشبك العصبة الكولينية(Cholinergic) هو الأسيتيل كولين (Acetyl Choline: A Ch) وذلك عند اتصالها بالغدد العرقية عدا ذلك يكون الوسيط الكيميائي الناقل بالشبك الأدرينالية (Adrenalergic) هو الأدرينالين (Adrenaline) وهو ما يحدث عند إنبساط العين و إنقباض المثانة .



شكل رقم(١-١٢) : الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادي (autonomic P.N.S.)

حيث الممرات العصبية الباراسمبثاوية الناشئة من الأقسام المخية و العجزية تكون العقد العصبية (ganglia) قريبه من العضو الذي تغذية.

وصلات الخلايا السمبثاوية خلال العقد بالجذع السمبثاوي تنشأ من الأجزاء الصدرية و القطنية بالحبل الشوكي

$HO-C_6H_3(OH)-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3$

epinephrine

$CH_3-C(=O)-OCH_2CH_2-N^{\oplus}(CH_3)_3$

أدرينالين(Adrinaline)

أسيتيل كولين (Acetyl choline : A.Ch.)

و ينشط الجهاز العصبي الطرفي اللاارادي السيمبثاوي الأعضاء المتضمنة في العمليات المحتاج إليها لتنفيذ العمل الطبيعي(PhysicaL work) والمعبر عنها بثلاث حروف (fight :fear :flight : f f f) فهي المهام الأساسية له.

والنشاط العصبي السيمبثاوى منعكس فعند تنبيه الوظيفة القلبية مثلا : كرونوتروبي (chronotropy : الترددfrequency) وكذلك الاتتروبي : Energy) force= Inotropy) و التي تزيد من وظيفة الرئة فتؤدى لزيادة أخذ الأكسيجين و بالتالي تزداد الدورة الدموية خلال العضلات الهيكلية (fight/الطيرانflight)

كذلك يؤثر على خفض (depresses) النشاط الهضمي وتنشيط إنفراد الإبينفرين (Epinephrine) من غدة الأدرينال . وبهذه الكيفية فإن الجهاز السمبثاوى يحافظ ويصون الفعل السريع للأستجابات العصبية لتمتد أكثر لأستجابات هرمونية بطيئة ، شكل رقم (١-١٣) .

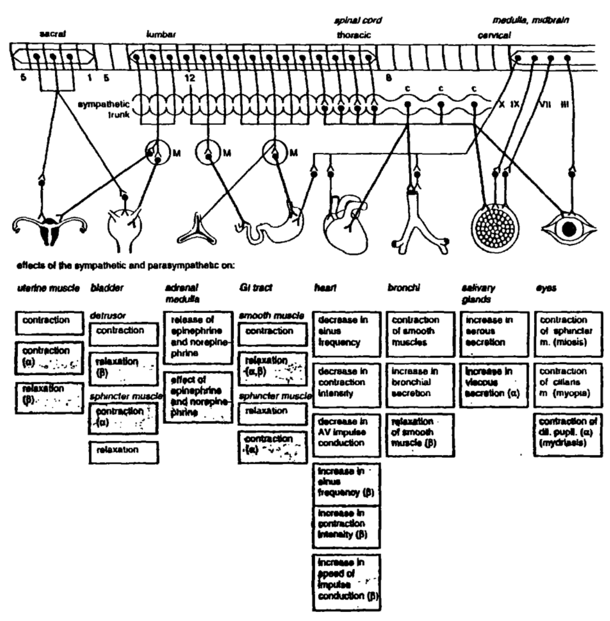
٢-٢- الجهاز العصبي الطرفي اللاارادى الباراسمبثاوى (Para sympathetic (Autonomic) P.N.S) :

ويظهر من الأقسام المخية و العجزية(Sacral) وهي العقد العصبية الخلفية (Post ganglionic nodes) وهى عقد صغيرة ومبعثرة بأماكن متفرقة من الجسم حيث الأعضاء المختلفة . وتؤدى لسرعة ضربات القلب وزيادة نشاط الجهاز الهضمي و انقباض العين و انبساط المثانة .

ونظام التوصيل بها كوليني (Cholinergic) ومادة التوصيل بها الأسيتيل كولين . ويلعب دورة أساسا خلال فترات الراحة (During rest) عندما تنبه أعضاء الهضم على سبيل المثال . أما التنبيه الزائد له نتيجة التعرض للسموم و الملوثات العصبية(Neuro poisons & toxicant) فتسبب زيادة العرق (Sweating)

وسيولة اللعاب (Salivation) وخفض ضغط الدم .

ويلاحظ أن الاتصالات الكولونية (Cholinergic) بالفقريات ليست متماثلـــة الأستجابة بالنسبة للسموم حيث تختلف من حيث طبيعة المســـتقبل (Receptors nature) فهي إما :



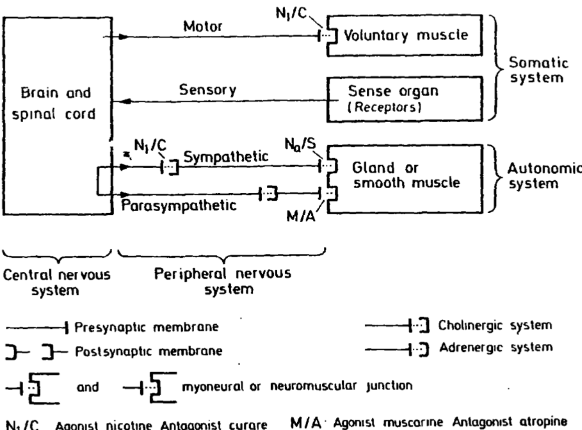
شكل رقم(١-١٣): التأثيرات السيمبثاوية والبارا سيمبثاوية

أ- مواقع كولونية تنبه بالنيكوتين(Nicotine):

مثل الأتصـــالات العصبيـــة العضليـــة والعقــد الباراســمبثاوية وتســمى الأعراض الناتجة عنها بالأعراض النيكوتينية(Nicotinic symptoms) كانقبـــاض العضلات(Muscle convulsions) والشلل (Paralysis) و(Fasciculation)

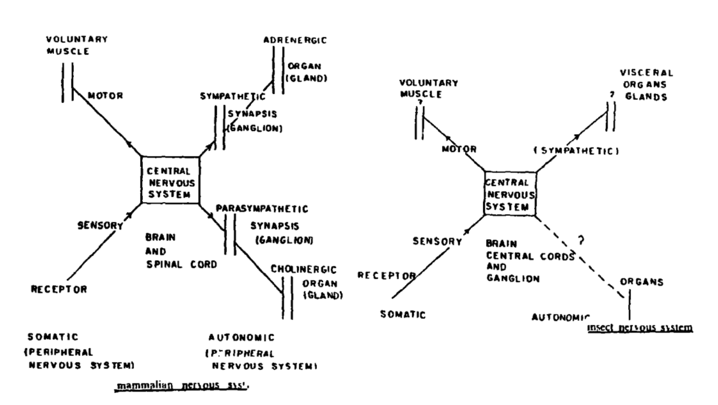
ب- مواقع كولونية تنبهه بالمسكرين (Musscarine) :

مثل الأتصال المصدر العصبي . وتســـمى الأعـــراض الناتجـــة عنـــها بالأعراض المسكر نية *(Muscarinic Symptoms)* *مثل التـــأثير علـــى القلـــب* و انقباض حدقة العين (Constriction of pupils : meiosis) والتبول وسيولة اللعـــاب والقيء (Vomiting) و الإسهال (Diarrhea) و زيادة الإفرازات في القناة التنفســية و التقلص الشعبي(Bronchospasm) : الأزما(Asthma) وزرقة :سيانوسيس لنقص الأكسيجين (Cyanosis & oxygen deficiency) .



<u>شكل رقم (١-١٤)</u> : رسم تخطيطي لمناطق النقل بالجهاز العصبي

أما الجهاز العصبي بالحشرات ومفصليات الأرجل فيختلف كثيرا في عدة نقاط . فلا توجد معلومات دقيقة عن الناقل العصبي اللاإرادي بالحشرات والمسمى غالبا ب (Somatogastric) كما لا توجد إيضاحات بأنهما قسمان مقارنة بالثدييات . فالجهاز العصبي المركزي (بالحشرات مثلا) من الناحية الفسيولوجية يتضمن نظام لا إرادي بارا سيمبثاوى من حيث التركيب والانتقال فالمخ يتضمن العقد العصبية التحت مرئية (الصدرية والبطنية و التي قد تكون مندمجة كما في الذباب أو قد تكون منفصلة كما بالصرصار) و لا يوجد نقل كيماوي كوليني بالجهاز العصبي الطرفي كما لا يوجد جهاز لا إرادي (Autonomic system) واضح حيث تتحكم فيه الهرمونات كما لا توجد به عقد عصبيه بالجهاز العصبي الطرفي . كذلك لا توجد مواد كيماوية لنقل الاستجابة المتنوعة بالجهاز العصبي المركزي سوى الأسيتيل كولين ، شكل رقم (١-١٥) .



شكل رقم (١-١٥):تخطيط لمقارنة الجهاز العصبي بالثدييات والحشرات

الباب الثاني

استجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم والملوثات البيئية

إستجابة الجهاز العصبي غير تام النمو للسموم

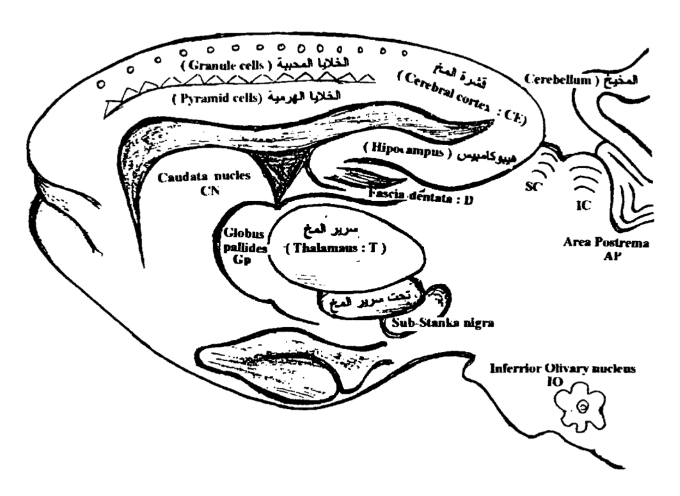
يرجع التفاوت في مدى تأثر بعض مناطق المخ عن غيرها من السموم إلى:
أ- الاختلاف في الحساسية الاختيارية (Selective Sensitivity) تجاه بعض السموم لأنواع مختلفة من الخلايا العصبية وذلك لوجود اختلاف جوهري في تركيب الخلية و بالتالي التركيب الكيميائي الحيوي و الوظيفي لكل منها (نظرية فوجنر) .
ب- عدد من المساحات التشريحية بالمخ لها ميل للتخريب نتيجة لاختلاف توزيع الأوعية الدموية بها أي لاختلاف توزيع التغذية الدموية من منطقة لأخرى (نظرية أسبيليدز)
ج-مدى درجة تأثير هذه السموم على مدى درجة اكتمال نمو المخ أي اكتمال العائق الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) ويشمل ذلك أيضا خلايا الجليا للأوعية الدموية وتجمع الزوائد ومحاور الخلايا ومدى نمو الشعيرات والميلين بالأعصاب الرئيسية .

ففي المخ الغير كامل التطور (ناقص التطور) أو بالمبتسرين (Immature N .S) يكون الحاجز الدموي المخي غير فعال ويمسح بمرور بعض السموم للمخ ثم تراكمها الحيوي بها (Bio accumulation) وتحدث تأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (كأملاح الرصاص الغير عضوية) في حين أنه بالبالغين نجدها تؤثر على الجهاز العصبي الطرفي .

و تختلف شكل إصابة المخ بالمبتسرين بالأنوكسيك أنوكسيا (Anoxic anoxia) عن الأنوكسيا الناتجة من التسمم الخلوي فلا تتأثر القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخيخ (Cerebellum) بينما تتأثر الوصلات المتجهة للمخ كذلك منطقة القشرة الداخلية .

والتهاب المخ المبتسر نتيجة الأنوكسيا يؤدى لتلف و ضمور عدد كبير من الخلايا يمتد بقاعدة المخ (Lateral thalamic atrophy) مع بقاء القشرة الخارجية سليمة كما يظهر التلف على العقد العصبية و الـهيبوكامبيس (Hypocampus) .

أما المخ بالبالغين فإن أعاقة الإستعادة الخلوية بـــالجلوكوز تؤثــر علــى القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) والمخ و الــهيبوكامبيس (Hypocampus) وأكثر خلاياه حساسية لنقص الأكسيجين هي القشرة المخية ثم خلايا الطبقــة الرابعة بالقشرة المخية الداخلية (ذات الإتصال الكبير بالجــهاز العصبــي) تكون أكثر تأثرا بينما تكون الخلايا الهرميــة(Pyramid cells) أكــثر مقاومــة للأنوكسيا (للسموم و الملوثات البيئية) وتقل الحساسية تدريجيا بخلايا بــيركنج (Purking) يليها الخلايا الحبيبية (Granule cells : g) فجسم جولجي ، شكل رقـم (٢-١) .

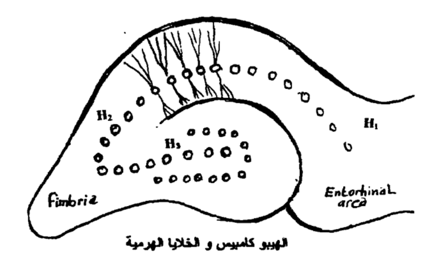


شكل رقم (٢-١) :المساحات ذات الإختيارية العالية الحساسية للسموم و الملوثات البيئية

أما خلايا الهيبوكامبيس فتكون الخلايا الهرمية بالمنطقة (H 1) والمحتوية على الزنك ، شكل رقم (٢-٢) أكثر حساسية تليها المنطقة (H 3) ثم المنطقة الجنينية (Fascia dentata : D) ثم المنطقة الزيتونية السفلي (Inferrior Olivary nucleous : IO) .

وعموما فالخلايا ذات الحجم الصغير والغنية بالزوائد أكثر تأثرا بالأنوكسيا بينما الخلايا ذات الذيل (المحور) الطويل قليلة الزوائد أقل حساسية وتأثرا . و بإستمرار الأنوكسيا لمدة طويلة يحدث تلف للعقد القاعدية ونواه تحت الثاليا (Sub-stanka nigra : SN) .

ونقص التغذية الدموية ذات الإنقطاع السريع للدم تؤدى لتأثر قاعدة المخ (الكوليلجولاس السفلى والنواة الزيتونيه السفلى(Inferrior Olivary nucleous : IO) بينما تسبب الأنوكسيا المتكررة تلف المادة البيضاء .



الهيبو كامبيس و الخلايا الهرمية

شكل رقم (٢-٢) : المساحات ذات السمية الإختياريه من حيث الحساسية لجزيئات السموم والملوثات البيئية

ويكون التلف غير قابل للإصلاح بموت الخلية فلا تتناسخ ومــــع ذلــك يستعيد الكائن نشاطه و وظائفــه (Reversibility of damage) أي إمكانيــة زوال التلف حتى يمكن للخلايا الأخرى أن تؤدى نفس الوظائف فــلا يحــدث فقــد للوظيفة إلا بموت مجموعة كبيرة متخصصة من الخلايا (وحـــدة عصبيــة مخية) فموت وحدة عصبية مخية يكسب خلايا وحدة أخرى نفــس وظيفتــها لتساعد على تنظيم الوظيفة العصبية لها .

وفى بعض الحالات تفشل التعويضات السابقة لموت الخلية كما بــالتدمير المساحي (Massive damage) الممتد بمنطقة الوحدات العصبية فتفقــد وظيفتــها وهنا تمتد تفاعلات السمية حيث يتم تمثيل المركب أو تغير مكونــات الخليــة بفعل المركب .

وفى حالة عدم موت الخلية فإن رد الفعل العصبي قد يكون ضار لكنــه قابل للزوال عندما يكون تأثيره مرتبط بميكانيكية نشاطه ، فكثير من عقــاقير التنفس تسبب تغيرات في التوصيل العصبي :

أ- فقد يعمل هو نفسه كموصل ضعيف أو يسد الطريق أمــام الموصــل الطبيعي الكيميائي .

ب-أو يؤثر على تركيز أو تخليق أو تخزين أو إفراز المواد الموصلــة أو أعادتها بعد استعمالها عن طريق إعاقة نشاطها أنزيميا وغالبــا مــا تحــدث بمناطق الجهاز العصبي المركزي المحتوية علـــى تركـيزات عاليــة مــن الأمينات الحيوية مثل السيروتونين و النور إبينفرين و الدوبامين و الأســيتيل كولين و جاما- أمينو بيوتريك وكذلك مثبطات التأكســد أحاديــة الأميــن و مثبطات أنزيم الكولين أســتيريز (مثــل جزيئــات الســموم الفوســفورية و الكرباماتية العضوية) و الفنيوثيازين .

ج- تؤثر مواد التخدير على الأعصاب عن طريق تأثير قابل للزوال على غشاء الخلية المثار كهربيا .

د- عند التعرض فوق العادي للمذيبات الصناعية تسبب حالة إكتئاب عــام يصيب الجهاز العصبي المركزي ، فمذيبات الدهون مثل الكحولات سواء

بأستنشاقها أو بلعها تسبب دوخة وصعوبة في التركيز والحديث و اختلال المزاج و اضطراب الخطوة ثم عدم انتباه و إغماء وربما يكون لها نفس ميكانيكية العمل كمخدرات.

$CH_2-CH_2-NH_2$, OH, OH

3,4-Dihydroxyphenylethylamine (dopamine)

NH_2, $CH_2-CH-COOH$, OH, OH

3,4-Dihydroxyphenylalanine (dopa)

$HO-CH-CH_2-\overset{H}{N}-CH_3$, OH, OH

Epinephrine

$HO-CH-CH_2-NH_2$, OH, OH

Norepinephrine

الباب الثالث

الخلية العصبية و الاستجابة العامة للسموم و الملوثات البيئية

(السمية التركيبية)

الخلية العصبية Nerve cell (Neuron)

تعد الخلية العصبية وحدة بناء أو وحدة تركيب الجهاز العصبي حيث يتكون الجهاز العصبي من ملايين عديدة من الخلايا العصبية و التي تحاط بأنسجة مساندة مختلفة .

يختلف شكلها و وظيفتها باختلاف نوع الكائن الحي وباختلاف الأجزاء المختلفة من الجسم و باختلاف نوعها (خلية عصبية حسية (Sensory neuron) أو خلية عصبية حركية (Motor neuron)) .

و تقوم الخلية العصبية بإمرار النبضات العصبية :السيالات العصبية الإيعاز (Impulses):

وتتكون الخلية العصبية رغم شكلها الفريد من التركيبات الأساسية للخلايا الأخري كالنواة و الميتوكوندريا و غشاء الخلية و يحتوي سيتوبلازمها علي حبيبات نسل :

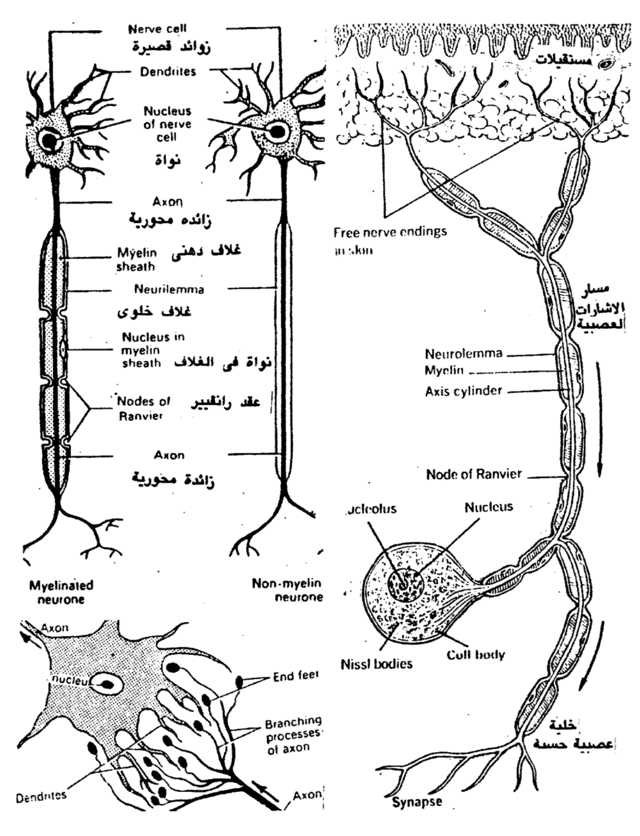
١ - جسم الخلية(Cell body : (Perikaryon : Soma :

جسم الخلية كتلة بروتوبلازمية تتوسطها نواه كبيرة نسبيا ليس لها جدار حقيقي و تتجمع أجسام الخلايا : السنترون (Centron) و المحتوي علي النواة في الجهاز العصبي المركزي حيث تتصل بالخلايا المجاورة بزوائد زراعية (Dendrons) و التي تنتهي بزوائد شجيرية أسطوانية الشكل تسمي بالزوائد الشجيرية (Dendrites) تقوم بمهمة الاستشعار أو تلقي الرسائل من الخلايا العصبية الملامسة لها و التي يتطاول إحداهما ويكون المحور (Axon) و عليه فإن الأعصاب الداخلة إلي المخ و الخارجة منه تكون ما يعرف بالجهاز العصبي الطرفي بينما المخ وما يحتويه من أجسام الخلايا العصبية هو الجهاز العصبي المركزي .

و لهذا يمكن تقسيم الخلية العصبية وظيفيا إلي :

- جسم الخلية المحتوي علي النواة و يختص بالإدارة و التنظيم :
- الزوائد (الأذرع) الشجيرية القصيرة و تختص بالأستقبال .
- الزوائد المحورية الطويلة و تختص بالإرسال .

ويحتوى سيتوبلازم جسد الخلية (Soma) شكل رقم (٣-١) على :



شكل رقم (٣-١) : تركيب الخلية العصبية

١-١-حبيبات نسل (Nessl,s granules):

وهي بصورة حبيبات كروية صغيرة يزداد عددها أثناء فترة الراحة (Rest) و تختفي تدريجيا عند الشعور بالتعب و الإجهاد ، لذا يعتقد أنها غذاء مدخر يستهلك عند النشاط فهناك علاقة بين كثافة تواجدها و الأنشطة الفسيولوجية المختلفة بالخلية العصبية فتحتوي علي الحامض النووي الريبوزي (Ribonucleic acid :RNA) و الذي له علاقة بتركيب البروتين .

و ينعدم وجودها حول النواة و محيط الخلية و المحاور العصبية (axons) . وتوجد حبيبات نسل في تجمعات (Clusters) بسيتوبلازم الخلية وتفرعاتها الشجيرية بطريقة نمرية (لذا سميت قديما بالأجسام النمرية (Trigoid bodies)

وهي أجسام ملونة (Chromophilic) لقابليتها للاصطباغ بالصبغات القاعدية (Basophilic stains) كأزرق التلودين و الجيمسا .

وتتكون أجسام نسل من بروتين نووي (بروتين وحمض الريبونيوكليك) حيث يتكون البروتين من الأرجينين و الهستدين وكلاهما أحماض أمينية قاعدية .

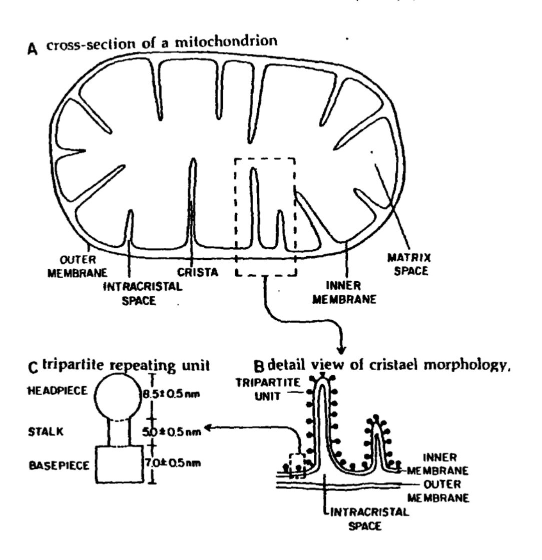
وكثافتها تتأثر كثيرا كما سبق بالحالة الفسيولوجية للخلية العصبية و كذلك النقص في مستوى الأكسجين مما يدفعها للهجرة إلى محور الخلية خاصة بعد موتها وهو ما يشير لعلاقتها بالبروتينات النووية والوظائف الحسية والحركية كما ان كثافتها تتضاءل وتختفي بقطع العصب ثم تتكون من جديد خلال خمسة عشرة يوما .

و تتأثر أجسام نسل بالسموم و الملوثات البيئية خاصة مبيدات الآفات (Pesticides) و علي وجه الخصوص المبيدات الحشرية (Insecticides) فتتجمع في كتل صغيرة بحافة الخلية ويقل عددها ويصغر حجمها ثم تختفي تماما في المراحل الأخيرة من التسمم وتقل قابليتها للصبغ لإنخفاض قاعديتها .

١-٢-الميتوكوندريا(Mitochondria) :

وهي عصيات حبيبيه أو حويصلية دقيقة (Chondrio mites) وهي ذات

تركيب دهني (٣٠%) بروتيني (٧٠%) حساس ومحاطة بغشـــاء خـــارجي أملس سمكة ٦٠ أنجستروم مرتبط بالنفاذية ويوجد داخلـــة وعلـــى مســاحة تتراوح بين ٦٠ – ٨٠ أنجستروم غشاء أخـــر بســمك يــتراوح بيــن ١٦٠ أنجستروم يمتد لداخل تجويفها بهيئة حواجز أو فواصل غير كاملة عرضيا أو طوليا كنوع من التحور لزيادة مساحة المسطح التي تتـــم عليـــة العمليـــات الحيوية ، شكل رقم (٣-٢) .



شكل رقم (٣-٢) : تركيب الميتوكوندريا

وتقسم الحواجز التجويف الداخلي لها لحجرتين : حجرة خارجيــة وتقــع بين الغشاءين وتمتد داخل الحواجز وحجرة داخلية يحدها الغشـــاء الداخلــي ومملوءة بالمادة الخلالية المتجانسة .

وتحتوى على حبيبات بالغة الدقة و هي تجمعــات أنزيميــة وتنفســية موزعة بأنتظام على حواجزها حيث المحتوى البروتيني الذائــب بــها يمثــل معظم الأنزيمات . كما تحتوى على نيوكليوتيدات مختلفة والكتروليتات غــير عضوية مثل الكالسيوم والحديد و المنجنــيز و الكلوريــد و الفوســفات و الكبريتات) وفيتامينات مثل فيتامين أ ، ب ، ج .

أما الجزء الغير ذائب من البروتين فيحتــوى علــى جميــع أنزيمــات السلســلة التنفســية و أنزيمــات ازدواج الفســفرة التاكســيدية و أنزيمــات السيتوكروم .

وتعتبر الميتوكوندريا مركز التنفس بالخلية لاحتوائها علــى الأنزيمــات التنفســية كالســيتوكروم أكســيديز (Cytochrome Oxidase) و السكســينك ديهيدروجينيز (Succinic Dehydrogenase) و التي تتأثر كثيرا بالسموم فتتكتـل و هنا ينخفض معدل التنفس و كذلك نمطه (Respiration pattern) الذي يصبح تنفس عميق ، كما تقل حركتها عند التسمم بالسيانور المؤثر على أنزيمات التنفــس أو تتكسر كما في حالة التسمم بالمورفين والفوسفور.

وتحتاج للقيام بوظيفتها إلى الفوســفات و الأدينوســين داي فوســفات (Adenosine Di Phosphate : ADP) وينتج عنهما في النهايــة أدينوســين تــراى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) و ثاني أكسيد الكربون والماء .

و تتحول البروتينات والدهون و الكربوهيدرات في ســيتوبلازمها الــي أسيتيل كوأنزيم (أ) بتدخل الميتوكوندريا ومن هنا تدخل مجموعــة الأســيتات لدورة كربس وتحدث بها سلسلة من التغيرات بالملامسة الأنزيميــة المؤديــة لنزع مجموعة كربوكسيل (ثــاني أكســيد الكربــون) ويــزال أزواج مــن الألكترونات بالأنزيمات النازعة للهيدروجين (ديــهيدروجينيز) ثــم تدخــل السلسلة التنفسية (مجرى انتقال الألكترونات) و الجهاز الرئيســي لتحويــل الطاقة بالميتوكوندريا و بالنهاية تتحد مع الأكسيجين الجزيئي مكونة الماء .

١-٣-جسم جولجى (Golgi apparatus) :

وينتشر في سيتوبلازم الخلايا العصبية في اللافقاريات أو ينتشر بشكل شبكة محيطة بالنواة في سيتوبلازم الخلايا العصبية في الفقاريات .

ويتركب من ليبيدات مقنعة (masked) متحدة مع البروتينات بطريقة لا تسمح لها بالظهور عند الكشف عن الليبيدات (صبغة سودان الأسود) أما البروتين فيتكون من التيروسين و الجلوتاثيون مع مواد عديدة التسكر و يعتبر المكان الوحيد لتخليق المواد عديدة التسكر المعقدة والسكريات البروتينية (Complex polysaccharides & glyco proteins) ثم تهاجر منه لتكون الغلاف الخلوي و يحتوى تجويفه على أنزيمي :

- أنزيم ثيامين بيروفوسفاتيز (Thiamine pyrophosphatase)
- جليكوسيل ترانسفيريز(Glycosyl transferase) لتحويل الاوليجوسكريدات إلى بروتينات سكرية (Glycoproteins) .

و وجودة بالخلايا العصبية يظهر نشاط واضح لأنزيمي الفوسفاتيز الحامض و الفوسفاتيز القلوي حيث تتكون الليسوسومات (أماكن نشاط الأنزيمين) في جهاز جولجي كما أن له علاقة بـإفراز الحبيبات الملونة والحبيبات الدهنية بالخلايا العصبية وكذلك تكوين فيتامين ج .

كما أنه يستقبل الريبوسومات المخلقة بأغشية الشبكة الإندوبلازمية ثم منه إلى السيتوبلازم .

و يتأثر جسم جولجى بالسموم و الملوثات البيئية خاصة المبيدات فتحدث به تغيرات مورفولوجية فتدق ثم تختفي تدريجيا كما تختفي الحبيبات الإفرازية المصاحبة له أو ينتفخ كما في حالة التسمم بـالمورفين وترتخي أجزاؤه وتتفتت . كذلك تؤثر السموم الفوسفورية و الأشعاع و الإثارة الكهربية على مورفولوجيته ونشاطه وتركيبة الكيماوي وسلوكه .

$CH_2CH_2-NH_2$, H_3CO, OCH_3, OCH_3 (Mescaline)

HO, $(CH_2)_4CH_3$, HO, O, CH_3 CH_3 الحشيش (Hashish or Marijuana)

HO, $N-CH_3$, O, HO (Morphine) المورفين

١ – ٤-الحبيبات الصبغية (Pigments) :

وغالبا ما تكون الميلانين (Melanine) وتعطى اللون البني القائم لها أما حبيبات الليبوكروم (Lipochrome) فتعطى لون أصفر. كذلك توجد حبيبات أخرى دهنية و جليكوجين .

١ – ٥-لويفات عصبية(Neuro fibriLs):

وهى لويفات دقيقة تتقاطع في السيتوبلازم بينما تمتد بشكل حزم متوازية للمحور و بصورة خيوط دقيقة تمتد بجميع الاتجاهات بالخلية وبالمحور وبالتفرعات الشجرية وهى ذات أطوال وأقطار متفاوتة مختلفة.

وتظهر نشأتها كخيوط دقيقة متداخلة في منطقة التل المحوري (axon hellock) ويرى أن لها دور في التوصيل العصبي والنشاط الغذائي للمحور و كذلك عمليات تخليق ومرور بعض المواد الهامة للمحور علاوة على حمل بعض الأنظمة الأنزيمية .

وتتأثر فسيولوجيتها كثيرا بالسموم خاصة المبيدات فتتفتت و تختفي و لا يبقى منها إلا الموجود في المحور.

ويخرج من جسم الخلية نتوءات عديدة سيتوبلازمية وهى التفرعات الشجيرية (Dendrites) وهى نتوءات كثيفة التفرع وقصيرة تتلقى النبضات وعادة ما تتصل بخلية أخرى لجمع المعلومات أو تتصل بالغدد والعضلات.

ويحاط جسم الخلية بالغراء العصبي (Neuroglia) وهى خلايا مدعمة (Supporting cells) ضرورية لبناء واستمرار العمليات العصبية. وتكون في صورة خلية جليال(GliaL) أو نيوروجليال (NeuraglIaL) و التي تكون أكثر وفرة وعددا عن الخلايا العصبية (neurons) والفرق بين خلايا الجليال والخلية العصبية يكمن في الحقيقة في كونها لا توصل النبضات العصبية وتحتفظ بمقدرتها على الانقسام الغير مباشر (Mitotic ability) ولها ثلاثة أنواع هي :

خلايا الأستروسيت (Astrocytes):

وهى توطد وترسخ التلامس بين الخلايا العصبية والنظام الدوري وبهذه الطريقة فهي تنظم البيئة الدقيقة للخلايا العصبية (Micro environment) كنقل أو إزالة المواد المختلفة كما تصون تركيز أيونات البوتاسيوم خارج الخلايا.

خلايا أوليجودندروسيت (Oligodendrocytes):

و تنطوي و تحبس المحاور العصبية (ألياف العصب) للجهاز العصبي المركزي في مادة غنية بالليبيدات كالغلاف الميليني و الذي يعطى أو يمد صفة العزل الكهربي لها (Electric insulation).

خلايا الميكروجليا (Microglia) :

وتلعب دورها كخلايا ملتهمة كبيرة (Macrophages) بالجهاز العصبي المركزي ومن هنا تزيل المكونات من البيئة المحيطة وتهدمها إذا ما كان ذلك ضروريا. ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن يلفت النظر وبصفة خاصة لألية النقل العصبي (Neuronal transport mechanism) فبعض الكائنات الحية تستخدم هذه الآلية بهدف الوصول للجهاز العصبي المركزي من المساحات المحيطة(Periphereal areas) وهو ما يفسر كيفما يقوم الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier :BBB) بالاعتراض ، فلا بد لهذه المواد الكيميائية من المؤائمة أولا للنفاذ أو التخلل من نهايات العصب ، فتوكسين التيتانوس(Tetanus) قادر على ذلك حيث يؤدى لإضطراب آلية النقل المثبطة في النخاع الشوكي . كذلك يمكن للفيروس أستخدام هذا الطريق في التخلل و النفاذية كما أن هذا النظام يستخدم في البحث لتتبع المسارات العصبية بالسماح للمواد الفلوروسنتية بالانتقال بالمحاور عند حقنها بالقرب من نهايات الخلايا المحركة بعد فترة من الوقت لازمة لانتقال هذه المادة.

السموم والكيماويات والعقاقير المسببة لتلف جسم الخلية

كقاعدة يكون جسم الخليــة العصبيــة (Cell body :Soma : Perikaryon) مصاب عندما تتأثر وظائفها الحيوية وأساسا فهذه التأثيرات لا تختلف كثــيرا عن التأثيرات التي تؤدى لفساد المحور العصبي .

و تأثيرات المواد السامة خلويا (Cytotoxic substances) علـــى الوظـــائف الأساســية للخليـــة مثـــل وظـــائف تمثيـــل الطاقـــة وتخليـــق حمـــــض الريبونيوكليك (RNA) وتخليق البروتين و الأتزان الأيوني (Tonic homeostasis) ربما تعبر عن نفسها و تظهر بنفس الطريقة في كل أنواع الخلايا:

- التحوصل (Vacuolization) .
- تحلل (Disintegration) بالإندوبلازم الشبكي.
- موت الخلية (Cell death) .

وهنا يملأ الفراغ المشغول بالخلايا العصبية الميتة موضعيا (المتنكـــرزه) في خلايا المخ : بخلايا الأستروسيت المولدة (Proliferating)

ويجب التنويه هنا بأن تعاطى حيوانات التجارب للجلوتامـــات وبكميـــات غير فسيولوجية تؤدى أيضا لمرض الخلية العصبية (Neuropathy) .

فالجلوتامات كناقل عصبي تنبه التفرعات الشجيرية (Dendrites) لبعـــض خلايا العصب و عليه فالتعاطى المزمن للجلوتامات يمكن وأن يسبب حالـــة لا أستقطاب مزمن (Chronic depolarization) لغشاء جسم الخليـــة(Soma membrane) وفى النهاية يؤدى إلي إضطراب في الأتزان الأيوني .

$HOOC-CH(NH_2)-CH_2-COOH$

حمض الجلوتاميك

ويلاحظ أن التلف الأولى الحادث بجسم الخلية والمتميز بالموت التقدمي (Dying forward) يعنى أن عمليات الفساد والبادئة من جسم الخليـــة وبعدهـــا تكون عمليات فساد بالمحور من جسم الخلية وحتى تجـــاه نهايتـــه أو تكـــون عمليات الفساد كظاهرة عكسية والمسماة بالموت الرجعى(Dying backward)

للمحور وهنا يبدأ الفساد من نهايته ثم تتقدم عمليات الفساد تجاه جسم الخليـــة وهو ما يحدث مع حمض الكاينيك (Kainic acid) والمستخدم كمـــادة طـــاردة لديدان الأمعاء كالإسكارس(anthill minutia).

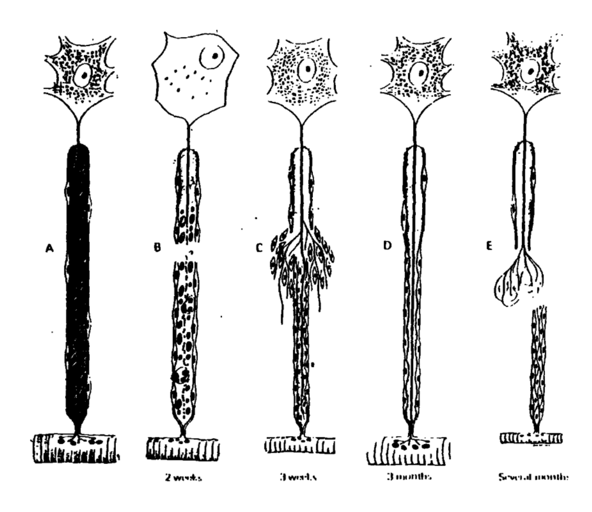
وتعزى أمراض الخلية العصبية (Neuropathy) إلي أذى أو ضرر بجسم أو جسد الخلية العصبية (Cell body : Soma) حيث يعتمد جســم الخليــة علــى الجلوكوز أساسا لطاقته ولهذا فهي حساسة جــدا لنقــص الأكســيجين: أنــو كسيا(Anoxia) وحالات نقص السكر (Hypoglycemia) .

وتحدث الباربيتيورات (Barbiturates) حث لنقص الأكســيجين بالأنســجة العصبية : أنو كسيا (Anoxia) بالمخ خاصة في بعــض المســاحات الخاصــة بقشرة المخ (Cerebral cortex) مثل الـــهيبوكامبيس (Hippocampus) والمخيــخ (Cerebellum) . أما التلف المستديم بالجهاز العصبي المركزي والذي بســببه الباربيتيورات فهو نادر.

وكما سبق يعد جسم الخلية هو المكـــان الرئيســي لتخليــق الــبروتين الضروري للوظائف الخلوية لكل الخلية بما فيها الذيــل الطويــل والزوائــد الشجيرية البروتوبلازمية المتفرعة والتـــى فـــي مجموعـــها تحتـــوى علـــى سيتوبلازم أكثر من الذى بجسم الخلية.

ويؤدى الانتفاخ الكبير المصاحب لبعض الأمراض العصبية والتى عـــاده ما تكون عند عقد رانفية (Ranvier) بخلايا شوان وقد تمثل نقطة عنـــد التدفـــق عبر ذيل الخلية مما يؤدى لأنتفاخ المنطقة التي تعلوها إلي زيادة حجم النويـــة وهى أول رد فعل لذيل الخلية .

كذلك يؤدى بتر زيل الخلية (Axotomy) لزيادة حادة في تخليق حمض الريبونيوكليـــك (RNA) الريبوســـومي بالنويـــه ثـــم زيـــادة الريبوســـومات السيتوبلازمية وتخليق البروتين الهيكلي ،شكل رقم (٣-٣) .



شكل رقم (٣-٣) : التغيرات التي تحدث عند بتر ذيل الخلية

ومن أمثلة السموم المؤثرة على الخلية:

١-مركبات الزئبق العضوية (Organo mercury compounds):

تؤدى مركبات الزئبق العضوية السامة إلى تأثير مباشر علـــى جســم الخلية(Cell body) و الذي يمكـــن وأن يســبب مبدئيــا فقــد موضعــي فـــي الريبوسومات وفى النهاية يقود إلى تحلل أجسام نيسل (Nissl,s bodies) وهنـــا يخرب تماما جسم الخلية.

ويؤدى التعرض لتركيزات منخفضة ولمدة طويلة (تعريض مزمن) لتغـير سيكولوجي فأكثر الخلايا تأثرا بمركبات الزئبق العضوية هي خلايا الإحساس

الموجودة بعقد الجذر الظهري للحبل الشوكي فتــؤدى لإرتعــاش خفيــف و اضطراب في وظيفة الجهاز العصبي مع زيادة إفراز اللعاب وتشتت بالشـبكة الإندوبلازمية الحسية وتحلل الكروموسومات (Chromatolysis) ووجود تأثيرات مبكرة بحسم الخلية لا يستبعد معه وجود تأثير مبدئي بالأجزاء الطرفية بذيــل الخلية كما يقلل تخليق البروتين .

وتعد الخلايا الحبيبيه بالمخ أكثر مقاومة لتأثير ميثيل الزئبق عليــها مــن إحداث الأنوكسيا (نقص الأكسيجين بالأنسجة) عن خلايا بيركنج ولكنها أكثر تعرض لإضطراب كلى و ميتابوليزمي للكربوهيدرات . ويعتقد أنـــها تؤثــر على الخلية بحيث أن كل الخيط العصبي بدأ من النهايـــة الطرفيــة البعيــدة (Distal ending) حتى الجذور الشوكية ، كما تسبب ضمور القشرة المخية ممــا يؤدى لأضطراب حسي وثبات الحركة و إلتهاب المفاصل .

٢-قلويدات الفنكا (Vinka alkaloids):

وأهمها قلويد الفينكريستين (Vincristin) ولها أيضا فعل أو تــأثير علــى الاستقرار الخلوي (Cytostatic action) . وتستخرج قلويدات الفنكا مــن نبــات *Vinblastine vineristins* وتستخدم في علاج السرطان الدموي وتؤدى في نفــس الوقت إلي أمراض عصبية كالتهاب الأعصاب الطرفية و إضطرابات حســية بالإحساس وضمور الأعصاب الحركية والعضلات مع تجمعات و تراكم مــن خيوط سيتوبلازم الخلية(Argenlophlic) وليس نيلــها و ذلــك فــي الوحــدات العصبية الخلفية بقاع المخ والحبل الشوكى وهذا التراكم للأليــاف محصــور بالسيتوبلازم لجسم الخلية بينما لا تتأثر المحاور.

أما الكالويد فينكريستين (Vineristin) فيسبب ضــرر بالأليــاف العصبيــة بالمحاور (Neurofibrils) وهو مــا يوقــف أو يســد عمليــة النقــل ببلازمــا المحور(Exo plasmic transport) .

٣-إيمنو داي بروبيو نتريل (Imino dipropyo nitrile) :

يؤدى التعرض إلى ايمنيو داى بروبيو نتريل إلى إثارة (Excitation) ومرض

الترينيج (Waltizing syndrome) لتلف ذيول خلايا قاع المخ والحبل الشوكي مع زيادة تركيز بروتين سيتوبلازم ذيل الخلية(Axo plasmic protein conc.) وتليفـة بينما لم يتمكن رصد زيادة في حمـض الريبونيوكليـك (RNA) بالخلايـا الأولية للنخاع الشوكي أو خلايا القرن البطني(Ventral horn cells)

٤-أول أكسيد الكربون (Carbon mono oxide):

يؤدى التعرض المزمن لأول أكسيد الكربون إلى تلـف مخـي متـأخر (Lasting brain damage) و الذي يغرى لتصلب (Sclerosis) بالأنسـجة العصبيـة البيضاء (Leuko encephalopathy) .

٥-حمض الكاينيك (Kainic acid) :

يستخدم حمض الكاينيك كمادة طاردة لديدان الأمعاء كديدان الأسـكارس *Anthel minitic* وهى مادة أكثر جهدا عن حمض الجلوتـاميك لحـث الأذى و الضرر بجسم الخلية في حيوانات التجارب.

٦-المواد المسكنة المسببة لإستقرار الخلايا (Cytostatic (Adriamycin:

بالنسبة لتأثير المواد المؤدية للإسـتقرار الخلـوي (Cytostatics) مثـل الأدرياميسين فتأثيراتها تكون على جسم الخلية (Neurons) وذلك بإقتحام (Inter calating) حمض الديزوكسى نيوكليك (DNA) وهو ما يثبـط عمليـة تخليـق حمض الريبونيوكليك (RNA) وفى النهاية يثبط تخليق البروتين ، ويجب الأخـذ في الإعتبار صعوبة وصول المركب إلى الجهاز العصبي المركزي .

٧-الألومينيوم (Aluminum)

يسبب وجود الألومنيوم و متبقيات مركباته إلي إزالة التحبب (Degranu lation) في اللويفات العصبية(Neurofibrils) و التي أعتقد أنها منشأ لمـرض الذهيمر (AL zheimer) و مرض (Senil dementia) .

الإستجابة العامة للخلايا العصبية

السمية التركيبية(Structure toxicity)

تتعرض الخلية العصبية للتخريب(Damage) سواء بالتلامس المباشر مع الكيماويات أو سواء بالتأثيرات الثانوية كنقص الأكسيجين: أنوكسيا(Anoxia) حيث تنتفخ الخلية و النواة و يحدث تشتت بالشبكة الإندوبلازمية الخشنة (Rough Endoplasmic Reticulum :RER) ونقص مستوى الحموضة بالسيتوبلازم ونظام الأكسدة الأنزيمية وتخليق البروتين.

وتختلف درجة الاستجابة بأختلاف التركيب ونوعها فالخلايا العصبية قليلة النشاط الحيوي اللاهوائي وذات التبديل الأيوني السريع من خلال الغشاء الخارجي كعضلة القلب تكون معرضة أثناء الأنوكسيا للأستقساء السريع لنقص كفاءة الغشاء في حين خلايا الكبد المعرضة لرابع كلوريد الكربون يحدث فيها تغير بالشبكة الأندوبلازمية الخشنة ثم نقص في تخليق البروتين.

فالخلايا المثارة كهربيا وخلايا الكبد تقل بها سعة العمليات اللا هوائية ويزيد معدل إستهلاك الأكسيجين لعشرة أضعاف خلايا الجليا وهذه الظروف الميتابولزمية تضع الخلية بموضع خطر أكثر من خلايا الجليا.

و الأنوكسيا(Anoxia) هي نقص الإمداد بالأكسيجين (Oxygen deficiency) حيث يبدأ التلف بالخلايا العصبية بعد دقائق من توقف الدم للمخ وتموت بعضها قبل أن يحدث انقطاع كامل للإمداد بالأكسيجين أو الجلوكوز.

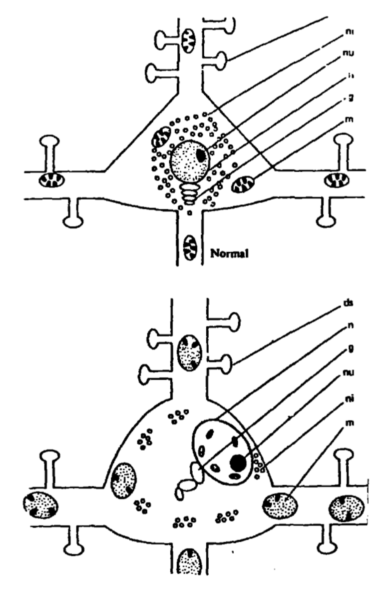
والخلايا العصبية أكثر حساسية من خلايا الأوليجودندروسيت و التي بدورها أكثر حساسية من خلايا الأستروسيت و هي أكثر حساسية من خلايا النيوروجليا (Neuroglia) الأخيرة أكثر من الخلايا المبطنة للشعيرات الدموية .

وظاهرة الأنوكسيا: نقص إمداد الأكسيجين لخلايا المخ تتميز إلى ثلاثة مراحل هي:

أ-تلف المادة الرمادية من النوع(١-أ) أنوكسيك أنوكسيا(Anoxic anoxia)

وتمثل النقص الأولى للأكسيجين لعدم كفاية الإمداد الدموي للمخ (نقص معدل سريان الدم للمخ) لحدوث إعاقة مباشرة للتنفس نتيجة التعرض للسموم

و الملوثات البيئية المسببة لشلل العضلات العصبية العضلية أي عند مراكـــز اتصال العضلات بنهايات الأعصاب فتؤدى لموت بعض الخلايــا العصبيــة دون المساس بسريان الدم للمخ كما يحدث مع مركـــب(O.tubocurarine) فــإذا إستعيد التنفس قبل هبوط ضغط القلب للدم تموت الخلايا دون مــوت الكــائن .أو يكون النقص الأولى للأكسيجين نتيجة نقـــص فـــي ســعة حمــل الــدم للأكسيجين و هو ما يحدث عند إتحاد أول أكسيد الكربون مــع الــهيموجلوبين وتكوين كربوكسي هيموجلوبين (Carboxy heamogloben) ، شكل رقم (٣-٤) .



شكل رقم (٣-٤) : التغيرات الأنوكسية في الخلية العصبية

جدول رقم (٣-١):أنماط التخريب والمساحات التشريحية المتأثرة بالسموم والملوثات البيئية

المركب	أنوكسيا					أنوكسيا ممتدة				المادة البيضاء لوع : II				العصبي المحيطي لوع: III ,IV,V			مساحات موضعية لوع : VI	
	القشرة	قشرة	هيبوكامب H1	cand N	Putamen	هيبوكامب H2	Fascia d.	Gl. Pallidis	تحت السرير	Int. Capsule	Corpo callosum	التصالب البصرى	خلية شوان	Sen-N. thalams	Ant.horn cells	محاور محيطى	هيبوكامب H3	hypo-thal. Vent N
اثيتول بيريدين						*								*			*	
أزيد	*		*	*	*				*	*	*	*						
اكريلاميت													*					
CS_2	*			*	*								*		*			
CO	*		*	*	*			*	*	*	*	*						
سيانيد								*			*	*			*			
ددت													*		*			
جلوتامات														*		*		*
ثيوجلوكوز الذهب								*										*
هكساكلوروفين											*	*						
ايميلوداي بروبيونترايل													*		*			
ايسونيازيد											*	*	*		*			
الرصاص	*	*								*	*	*	*	*	*			
مالونونترايل				*	*						*	*						
منجنيز				*	*						*	*						
زئبق عضوى	*									*				*		*		
ميثيل بروميد	*							*								*		
ثلاث كلوريد بيريثيامين	*	*	*	*	*		*											
تراى ايثيلين										*	*	*						
TOCP																*		
الكالويد الفنكا													*		*			
باربتيورات	*		*															

فينخفض مستوى الأكسيجين: أنوكسيا و هنا يبدى الجهاز العصبي المركزي مقاومة للتخريب خاصة عندما يكون الجهاز الدوري طبيعيا ويكون التخريب الحادث بمنطقة الهيبوكامبيس مع فقدان الوحدات العصبية بعد ساعات من الغيبوبة كالتسمم بالباربيتيورات وهنا لا يصاحب الإفاقة عيب بالجهاز العصبي إلا في حالات نادرة عندما تستمر الغيبوبة عدة أيام و ذلك لحدوث تغيرات أنوكسية بالمادة الرمادية (الخلايا العصبية و الأسيتوسيت) مع موت خلايا القشرة وتلف منطقة الهيبوكامبيس (H 1) وفقد خلايا بيركنج (Purking cells) .

D-tubocurarine

(Pentathal) بربتيوريت كبريتي

(Barbituric Acid) حامض البربتيوريك

(O-tubocurarine) تيوبوكيورارين

(Barbiturates) باربيتيورات

و تؤدى النيتريتات (Nitrites) خاصة الموجودة في مياه الآبار الملوثة حيث يتحد الهيموجلوبين ويكون ميثما هيموجلوبين (Methymoheamoglobine) و هو ما يحدث في الرحم فيؤثر علي تكون و تطور الجنين .

ب-تلف من النوع ب: سيتوتوكسيك أنوكسيا (Cytotoxic anoxia) :

وتنتج أثناء حدوث خلل في عملية التمثيل الغذائي في نفس الوقت يكون معدل سريان الدم وكمية أو سعة الأكسيجين المحملة به غير كافية. أي تنتج

من تتداخل الهدم بالخلية وعرقلة العمليات الحيوية مع قدر كافي من الأكسيجين في التغذية الدموية أو لنقص الجلوكوز بالدم : هيبوجليسيميا (Hypoglycemia) لزيادة الأنسولين بالدم أو لوجود مواد مثبطة قرب عدة مناطق بالمخ (كالتسمم بالسيانيد و الآزيد و الداى نيتروفينول) حيث تعد النواة أكثر مكونات الخلية العصبية تأثرا بهذه السموم وقد يحدث أضطراب أو خلل بالمحور العصبي (Axon) والتفرعات الشجيرية (Dendrites) ولكن يبقى جسم الخلية دون أن يتأثر بالضرر.

أما في حالة تأثر الخلية العصبية بالضرر نتيجة نقص الإمداد بالأكسيجين و الذي يحدث على مرحلتين:

أ- تغيرات بالسيتوبلازم و زيادة درجة الحموضة و إنتفاخ بالليسوسوم (Lysosomes) ثم بالميتوكوندريا ثم بجهاز جولجى قبل أي حدوث ضرر بالنواة نفسها مع إنكماش السيتوبلازم و إختفاء مادة أجسام نيسل (Nissel.s bodies) وهى الخيوط الإندوبلازمية والحبيبات الصغيرة المحتوية على حمض الريبونيوكليك (RNA)

ب- إختفاء الصفات المميزة للنواة أي يحدث تخريب في مجموعة الخلايا الهرمية الخارجية (Extra pyramidal cells) وخلايا (Caudata nucleus : CN) و خلايا (Putamen) بدون تأثر الدورة الدموية أو تدمير القشرة المخية (Cerebral cortex : CE) عقب الأنوكسيا بسبب تفاعلات ذاتية عقب كل غيبوبة وبعد الشفاء من التسمم يحدث تغيرات في السلوك وعدم التركيز و أختلاط الأمور ببعضها وضعف الذاكرة و أضطراب عصبي وشلل رعاش وعدم توافق حركي ثم يحدث الموت خلال أسابيع .

وعلية فحدوث أي تأثيرات ضارة بخلايا الجهاز العصبي المركزي مؤدية لموتها و التي لا يمكن إصلاحها فهي لا تعوض أو تنقسم أو تصلح أو يحدث إحلال بغيرها ولكن يمكن أن تعوض بخلايا مساحة أخري لها نفس الوظيفة .

وعند تدمير القشرة المخية الخارجية مع عدم تأثر خلايا المخ الداخلية (التغير للحالة الأسفنجية) فينزع الميلين و الذي لا يتأثر في الألياف الصغيرة الرائقة للأعمدة مع عدم تأثر المحاور.

التسمم بالسيانيد (Cyanide poisoning) :

يؤثر السيانيد على المادة الرماديه بالمخ و الهيبوكامبيس (H 1) والقشـــرة الداخلية للمخ وتلف القشرة الخارجية له والمادة البيضـــاء وخاصـــة (Corpus collagen) .

كما يعوق السيانيد أنزيم السيتوكروم أكســـيديز(Cytochrome Oxidase) و يثبطه فيسبب تسمم خلوي أنوكسيمي (Cytotoxic anaxia) لنقـــص الأكســـيجين وهبوط في الضغط لتأثيره على القلب وهنا ينخفض تركيز الأنزيـــم بالمـــادة البيضاء . كما تظهر له سمية متأخرة (Delayed toxicity) مما يوحي بأنه تحـــت ظروف تمكنه من أحداث أنوكسيا.

التسمم بالآزيد (Azide poisoning) :

يؤدى التسمم بمركبات الأزيد لحدوث تغيرات وتأثيرات ســـامة متماثلـــة لمثيلها في حالة التسمم بالسيانيد خاصة إعاقة وتثبيـــط إنزيـــم الســـيتوكروم أكسيديز ولكن يزيد نمط التلف تعقيدا بهبوط في الضغط والقلب.

التسمم بثالث كلوريد النيتروجين (Nitrogen tri chloride poisoning) :

يسبب التسمم بثالث كلوريد النيتروجين هيستيريا وتتم عمليـــة التســـمم نتيجة تكون مادة ميثونين سلفوكسيمين بالجسم مع تغيرات بالـــهيبوكامبيس (Hipocambus) ولكن دون تأثر خلايا الطبقة الهرمية (Pyramidal layer cells) أو خلايا منطقة (Fascia dentate : D) وتلف الألياف الموصلة القصـــيرة و التـــي تربط الأعمدة القشرية ولكن لا تحدث تلف بخلايا الجليا ولم يعـــرف مـــا إذا كان التلف هو تأثير أولى للمركب نتيجة التشنجات المتكررة .

ج- تلف من النوع (ج I-) : إسكميك أنوكسيا (Ischaemic anoxia):

ويحدث هذا النوع من التلف نتيجة نقص الدم الشرياني اللازم لتغذية المخ إلي مستوي أقل من المستوى المطلوب مما يؤدى لركود الدم بـــالمخ وعـــدم كفاية الإمداد في نفس الوقت تتراكم المواد الناتجة من عمليات التمثيل الحيوية كحمض اللاكتيك و الامونيا والفوسفات غير العضوية وهنا يتوقـــف القلـــب وتتضمن طورين من التغيرات:

١. **طور التغيرات الأولية:عرقلة الإستفاده من الجلوكوز وتخليق البروتين والأدينوسين تراى فوسفات :**

١-١-و هنا يكون التأثير على نفاذية غشاء الخلية فيزداد أو يقل الأدينوسين تراى فوسفات مع زيادة تحول الجلوكوز لطاقة ونقص تحول النشا المخزن .

١-٢-فقد نشاط الأنزيمات المؤكسدة لتغير حموضة السيتوبلازم فيقل نشاط مضخة الصوديوم وتنتفخ الخلية لأحتفاظها بالماء كذلك الليوسومات و الميتوكوندريا وتتسع الشبكة الاندوبلازمية الخشنة .

١-٣-زيادة اللاكتات بداخلها وتنخفض الحموضة فيتكور كروماتين النواة وفقد حبيبات الميتوكوندريا فيقل نشاط انزيماتها.

٢. **طور التغيرات الثانوية :**

٢-١ إنكماش السيتوبلازم

٢-٢-إختفاء مادة نيسل

٢-٣- زيادة سمك النواة وفقد تفاصيلها

٢-٤-درجة حموضة قوية أثناء الأفاقة من الأنوكسيا (فيتحول أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) من الحامضي أثناء المراحل الأولى للأنوكسيا إلى القاعدي أثناء المراحل الأخيرة وهو ما يفسر سر إختفاء حبيبات نسل فالشبكة الأندوبلازمية يحتوى على حبيبات دقيقة تحتوى على حمضي الديزوكسي نيوكليك و الريبونيوكليك .

وبصفة عامة يمكن القول أن العوامل الأربعة التالية تؤثر على عملية الإختناق :

١-إنقباض الشعيبات الهوائية التي تقوم بدخول الهواء للرئتين حيث كانت العامل الرئيسي لموت قطط التجربة .

٢-إنخفاض ضغط الدم

٣-إيقاف عمل الحجاب الحاجز لتوقف الإتصال العصبي العضلي حيث كانت هي العامل الأساسي لإختناق أرانب التجربة .

٤-توقف مراكز التنفس بالمخ (Respiratory centers) فهي العامل الأساسي المؤدى لموت القردة بالتجارب . وكل هذا يشير لأهمية عملية التنفس الصناعي كأسعاف أولي لعلاج التسمم .

وتنشأ الإستجابة العصبية الحادة للأنوكسيا(Acute neuronal response):
لقلة الأكسيجين (Hypoxia) رغم مقاومة خلايا الأستروسيت فيتورم المخ (أستسقاء) وتورم هذا النوع من الخلايا يكون بمثابة أستجابه سريعة لقلة الأكسيجين فيتراكم حمض اللاكتيك و الأمونيا والفوسفات الغير عضوية لتتابع زيادة حموضة الدم نتيجة التحلل الهوائي للجلوكوز داخل الخلايا بمستوى أكثر من خارجها .
كما تتورم خلايا الأوليجودندروسيت وتمتلئ بالسائل نتيجة وجود مستوى سام من التراى إيثيلين كما يتراكم السائل بين الحلقات فتنفصل بين الغطاء الخارجي من المحور العصبي فتفسد المادة الأسفنجية (Sponge degeneration)

وتنشا الإستجابة العصبية المزمنة للأنوكسيا(Chronic neuronal response):
نتيجة حدوث تغيرات بطيئة في هيكل الليفة كإستجابة للتعرض المزمن حتى تتكون ميكرومينوبولز (Microminopols) بقطر ٤-٨ أنجستروم ويوجد بكثرة في الخلايا العصبية وخلايا الجليا وربما تكون وظيفتها توصيل المواد لذيلى و زوائد الخلية (فعند تعريض مرضى الليوكيميا لكلورات الفينكا أعطت نفس الأعراض) .
و العلاقة بين هذه التغيرات وتدهور وظائف الخلية ليست معروفة فمن المرجح أن تلف عضيات السيتوبلازم القنوية يكون بسبب نقص تخليق البروتين أو إعاقة توصيل المواد الهامة لنهايات نيول الخلايا والجهاز العصبي الطرفي .

٢-محور الخلية (Axon : neurites) :
وهو أستطالة سيتوبلازمية لإحدى التفرعات الشجيرية الخارجة من جسم الخلية ويتميز بقطرة الثابت ويبلغ طوله حوالي متر و ينتهي بتفرعات جانبية وطرفية كثيفة (Collaterals) معطية بذلك توصيل جيد مع الخلايا المستقبلة ولذا تنتفخ نهاياتها بشكل صفحة شبكية (Synaptic platelet) تنقل النبضات : السيالات العصبية بصورتها الأصلية (الأشارات الكهربية) بطول الخلية لتفرعات شجيرية لخلية أخرى أو ليفة عضلية أو غدة .

ويمكن أن تهاجر أنزيمات و بروتينات أخرى من جسد الخلية (Soma) بـــالنقل المحوري في نفس الإتجاه (Anterograde : Axonal transport) وذلك خلال بلازما المحـــور (Axoplasm) إلـــي نـــهايات العصـــب . أمـــا النقـــل فـــي الاتجـــاه المضاد(Reterograde) فهو محتمل حدوثـــه أيضـــا ويعـــد اضطـــراب النقـــل المحوري بواسطة مركب ميثيـــــل –ن– بيوتيـــل كينـــون أو بمركـــب ٢و٥ هكساديون هو ما يضعف سلامة وظيفة الخلية العصبية(Impairs the functional integrity) .

السموم والملوثات البيئية والعقاقير المسببة لتلف محور الخلية

(Axonopathy) :

تكون التأثيرات السامة على محور الخلية العصبية خاصة فـــي الجـــهاز العصبي المحيطي (الطرفي) هي أغلب الأنماط العامة للسمية العصبية .

وأغلب المواد التي درست وبكثافة في هذا الصدد كلها مواد تسبب فســـاد محوري(Axon degeneration) في المحاور البعيدة (Distal axons) للجهاز العصبي المركزي و المحيطي وهو ما يسمى بالإعتلال المحوري البعيد المركـــزي و المحيطى (Centriperipheral distal axonopathy).

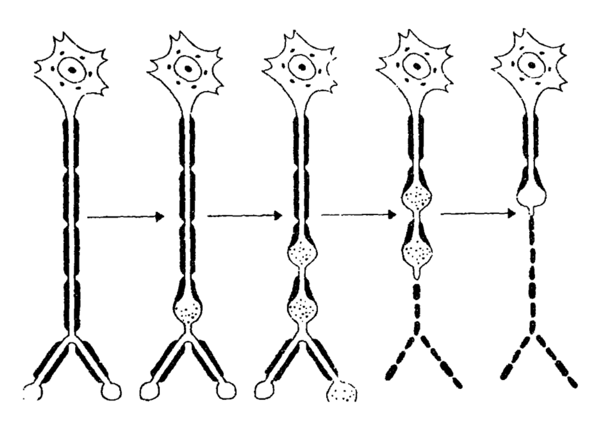
والآلية البيوكيميائية للتأثيرات السامة لهذه المواد غير معلومة بـــالضبط فالتأثير النهائي يكافيء قطع العصب (nerve cutting) وهو ما يسمى بتلـــف أو فساد واليريان (Wallerian degeneration) حيث يلاحظ كل من النـــهايتين عنـــد القطع واضحة ومنتفخة ميكروسكوبيا كما لو كان قطعا طبيعيا أو كيميائيا ثـــم تبدأ النهايات في الدخول في التغيرات الفسادية لتفاعل الميلين بين العقد وفـــى النهاية يتحطما ويتلفا معا مـــع مـــا تبقـــى مـــن المحـــور بعمليـــة الإلتـــهام (Phagocytosis) ونجد أن جسم الخلية و الذي دخل محورها في تغيرات عنيفـــة كروماتوليتية (Chromatolytic) بينما تتقلص التفرعات الشجرية (shrink) .

و تتجمع خلايا شوان كأستجابة لجسم الخلية للضرر في المحـــور فـــي تجمعات ويحدث إزالة للميلين وزيادة في النشاط التخليقي بجسم الخليـــة مـــع انتفاخ وأذابة (dissolution) لأجسام نسل وحركة النوية تجاه غشـــاء الخليـــة (تحلل كروماتولينى) و التي تشير بتخليق بلازما جديده بالمحور حيث تنتقـــل العناصر المخلقة بطول المحور.

وتقسم الكيماويات التي تحس مرض محور الخلية البعيد إلى قسمين:

١-مرض محور الخلية والناتج عن التعرض لمركب أورثو-كريزول فوسفات و الذي يظهر ندب (focal) أو عديد من الندب المتراكمة بالإندوبلازم الشبكي الناعم (Smooth Endoplasmic Reticulum : SER) قبل فساد المحور البعيد.
٢-انتفاخ المحور لتراكم الخيوط (filament) نتيجة التعرض لثاني كبريتيد الكربون و الأكريلاميد و الهكسان العادي وهنا يجب التنويه بأن هذه الخيوط تنتقل بإنتقال محوري بطيء وبالإندوبلازم الشبكي بواسطة نقل محوري سريع . أما الفساد الذي يبدأ بعيدا (Distally) والمعروف بأسم الموت الخلفي (Dying back) و هو الذي يمتد إلى جسم الخلية شكل رقم (٣-٥) .

والعديد من التوكسينات المحورية تؤدى لعدم انتظام إنتاج الطاقة الخلوية وهو السبب الرئيسي في السمية .



شكل رقم (٣-٥) : فساد المحور من الخلف (Dying back Axon Degeneration)

ويتميز المرض المحوري لمحور الخلية كما سبق إلى:

أ-مرض محوري بعيد (Distal Axonopathy) :

وهو أما ناجم عن تلف مباشر للخيوط العصبيـة (Neuro filaments) مـع الأجزاء المتعرضة لوقت طويل أي الأجزاء البعيدة بطول المحـور و التـي تتأثر في البداية . أو ناجم تأخر النقل المحوري للخيوط العصبيـة حتـى أن الجزء البعيد من المحور لا يمد بكفاءة .

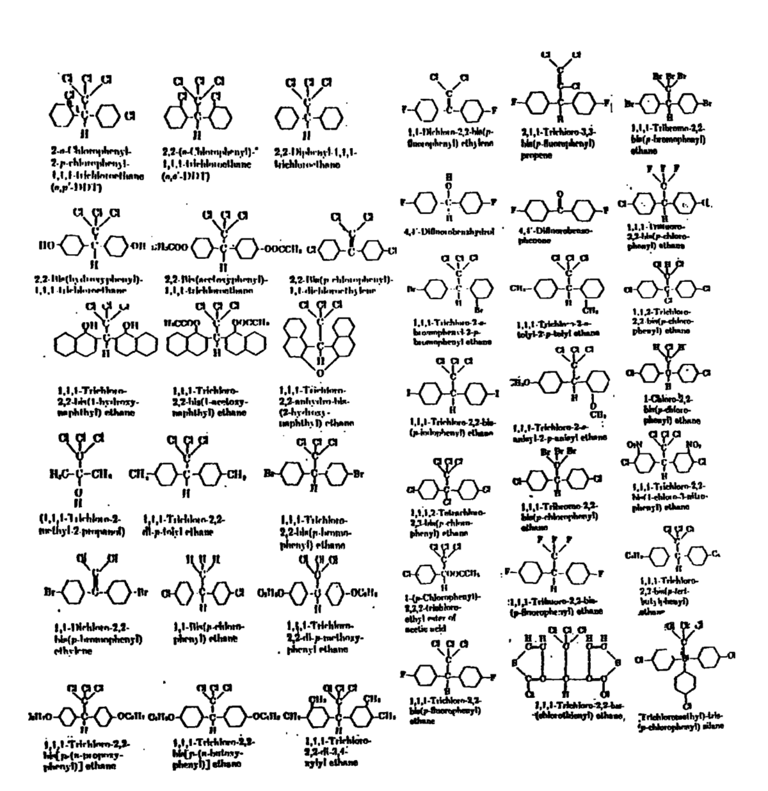
ب-مرض محوري قريب(Proximal Axonopathy) :

و احدي أشكال هذا المرض ينتج من التعرض لمركب : بتيـا و بتيـا-ايمنو داى بروبيو نتريل (B,B-Imino di propyo nitrile : IDPN) و التي غالبا مـا تستخدم في بعض الأحيان كنمـوذج لإظـهار مـرض الخليـة الحركـي بالحيوانات (Motor neuron disease) حيث يكون تأثيرها الأولى تـأخير النقـل المحوري للخيوط العصبة للجزء القريب من المحور فينتفـخ هـذا الجـزء ويضمر (Atrophy) الجزء البعيد المحور.

و كثير من السـموم و الملوثـات البيئيـة & Environmental toxicants) (pollutants تؤثر على محور الخلية ولهذا تسمى بالسموم المحوريـة (Axonic (poisons مثل مركب الددت(DDT) و العديد من مماكناتـه (Analogues) و هـو مبيد كلورينى عضوي (Chlorinated hydrocarbon) ،شكل رقم (٣-٦) وكذلـك البيريثرويدات (Pyrethroids) والمؤدية لإثارة محور الخلية(Excitation) الحـامل للرسائل (Carrying massages) في صورة نبضات كهربية (سيالات عصبيـة : Nerve impulses) لوجود اختلاف في الجهد الكهربي (Electric potential) بيـن داخل وخارج الغشاء المحدد لمحور الخلية العصبية .

ويمكن تتبع تأثير عدد كبير من الكيماويات السامة المؤديـة لأمـراض المحور البعيد (Distal axono pathies) أو بالغلاف الميلينـى للمحـور (Myelino (pathies كذلك جسم الخلية (Neuropathies) باستخدام الطريقة التى تفحص فقـط مكانين وهما: النخاع المستطيل (Medulla oblongata) و العصب (Tibia) وهنـا تستخدم تقنية خاصة لتثبيت النسج (Tissue fixation) وبصبغات مناسبة.

كما يمكن استخدام تقنيات بيوكيميائية لتقدير أسترات الكولسـترول فـي البلازما أو إنفراد مستويات من أنزيم بيتا -جليكورونيديز و أنزيم بيتا-



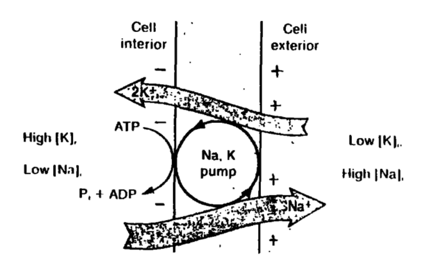
<u>شكل رقم (٣-٦) : مركب الددت و مماكناته</u>

جلاكتوسيديز وهما مميزان لفساد واللـــيرين (Wallerian degeneration) كذلــك قياس مستوى أنزيم الكولين أستيريز بالبلازما وكرات الدم الحمـــراء والمـــخ لمعرفة نسبة التثبيط خاصة مع السموم أو المبيدات المثبطة لـــها كـالمبيدات الفوسفورية والكرباماتية العضوية .

و إذا أمكن توصيل داخل الغشاء بخارجة بموصل جيد فإن تيـار ســوف ينساب و حجم هذا الجهد سوف يختلف بعض الشيء ولكـــن ٧٠ ملليمفولــت وهى القيمة العامة و بالتالي يمكن القول أن غشاء الخلية مستقطب (Polarized) وهذا الأستقطاب أو الاختلاف في تركيز الأيونات بالداخل (حيـــث تركـــيز أيونات البوتاسيوم أعلى بالداخل عن الخارج) والخـــارج (حيـث تركـيز أيونات الصوديوم والكلور أعلى عن الداخل)

فالنبضات (Impulses) أو السيال العصبي الذي ينقله المحور عندما تتكلـم الخلية العصبية للخلية المجاورة لها فإنها تأخذ شكل العكسية المؤقتة للقطبيـــة فإذا وضع الكترود بالمحور وسجل الداخل والخارج في وضع الراحة نجـــده يسجل ٧٠ ملليمفوت وعند مرور السيال يكون الغشاء غـــير مســتقطب أي إنخفاض الجهد للصفر وهنا تحتاج لحدوث إستقطاب عكسي قليل مع الجـــهد الوصل إلى ١٠ ملليميفولت مع سالبية خارج الغشاء وفى وقـــت قصــير (١ ملليثانية) فان الجهد في طور الراحة (Rested phase) و الذي يأخذ شكل موجـــة لا إستقطاب (Depolarization) بسبب نفاذية الصوديوم لداخل المحور(والتي يبلغ تركيزه عشرة أمثال تركيزه بالخارج) فتسبب إيجابيتــه فـإذا كـانت بوابـــة الصوديوم (Na-gate) تفتح سريعا حيث يتدفق الصوديوم بتركيز متدرج وبعد ١ ملليثانية تقفل بوابات الصوديوم مرة أخرى بشدة وتسمى بظـــاهرة Sodium) inactivation) وبعد فترة قصيرة يظهر الغشاء زيادة في نفاذية البوتاسيوم وهنـــا ينخفض تركيزه في الأتجاه العكسي فيزداد تركيزه ويعاد التركيز المتدرج بين داخل وخارج الخلية وتسمى عملية حركة أيونـــات الصوديـــوم والبوتاســيوم بمضخة الصوديوم -بوتاسيوم(Na-K pump) حيث تحتاج لطاقة لرفع الصوديوم لخارج العصب ورفع البوتاسيوم لداخل العصب وكلاهما ضد التـــدرج فـــي التركيز(Gradient against concentration) وتتميز هذه المضخة بملازمتها في

العمل لأنزيم (Na-activated ATP-ase) لكسر جزيىء الأدنيوسين ترای فوسفات (ATP) و توجد فقط في الأغشية المثارة ن شكل رقم (٣-٧) .

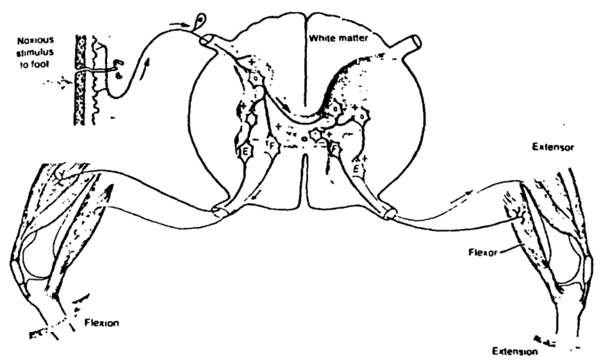


شكل رقم (٣-٧) :المشاركة المباشر والغير مباشر لمضخة الصوديوم في جهد الراحة (فلكون نسبة التبادل ٣صوديوم : ٢ بوتاسيوم فتساهم المضخة مباشرة في جهد الراحة بإزالة الشحنة الموجبة من داخل الخلية و لثبات تركيز البوتاسيوم العالي الداخلي فإن المضخة تسهم و بطريقة غير مباشرة في جهد الراحة)

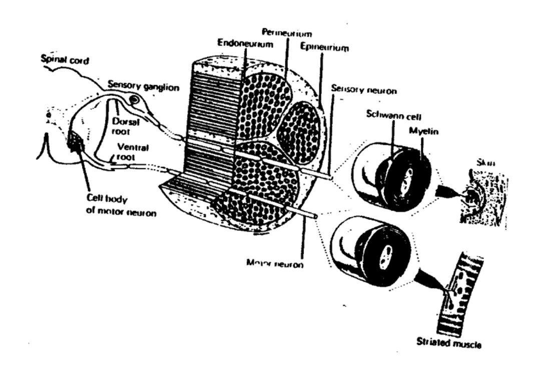
و الأختبار الأكثر تخصصا و المنفذ لمثل هذه المجموعة من الكيماويات السامة كالمبيدات الهيدروكربونية العضوية كالددت(DDT) وكذلك السموم الطبيعية النباتية كالبيريثرويدات (Botanical poisons : Pyrithroids) هي قياس الناقل المنبه لأنزيم أدينيلات سيكليز (Adenylat cyclase) وكذلك أنزيم (Na/k - ATP-ase) فهي اختبارات خاصة جدا بالمواد السامة المؤثرة على وظيفة المستقبل (Receptor function) وكذلك تثبيط أنزيم الكولين أستيريز (كما في حالة السموم الفوسفورية العضوية والسموم الكرباماتية العضوية) فالددت و البيريثرويدات تؤثر على توصيل النبض ويمكن دراسة ذلك التأثير بالتقنيات الأليكتروفسيولوجية(Electro physiological techniques) .

التغيرات في الصفات التوصيليه
نتيجة التلف التركيبي
(Structure damage)

يمثل الشكل التخطيطي التالي رقم (٣-٨) خلية عصبية محركة (Motor neuron) حيث يمثل المحور العصبي والمتصل بالعضلة وخلية حسية (Sensory neuron) في حين يجرى محور الليفة الحسية الموردة (Afferent) من الخلية أو العضلة للجهاز العصبي المركزي فهذه الألياف الطولية (محاور الخلايا العصبية) حساسة للعديد من المواد الكيميائية والسموم والملوثات البيئية و التي تكون نشطة بطرق بيوكيميائية عديدة ولكن الصفة العامة المميزة للتسمم بها هي تأثر النقل المحوري (Axon transport) ، شكل رقم (٣-٩) .



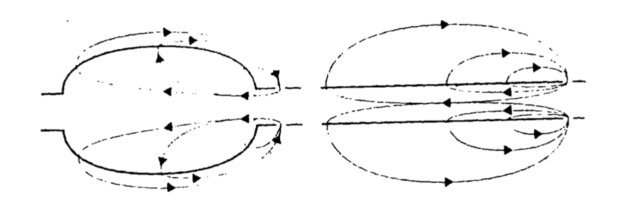
شكل رقم (٣-٨) : رسم تخطيطي يوضح نوعى الخلايا العصبية الطرفية (Peripheral neurons) والخلايا العصبية الحسية(Sensory) (والتي تنقل معلومات الإحساس من الخلية أو العضلات والخلايا العصبية المحركة (motor) و التي تنقل المعلومات إلى العضلات الهيكلية (ويلاحظ أن جسم نوعى الخليتين يكون في العقد الشوكية (Spinal ganglia) والحبل الشوكي (Spinal cord) على الترتيب).



شكل رقم (٣-٩) :الألياف الحسية و الحركية بعصب طرفي

التلف التركيبي للمحور (Structure damage) :

إن التلف في الألياف العصبية سواء كان ميكانيكي أو كيميائي الأصل فغالبا ما يصاحب بانتفاخ وتقلص الليفة (Fiber swelling or constriction) وبالأخذ في الاعتبار المعرفة الطبيعية الحيوية يمكن الفرض بأن هناك تشوهات (Deformations) ربما تتضح من الاضطرابات في توصيل النبضات كانخفاض في معدل التوصيل أو وقف أو سد كلي لجهد الفعل وبفرض ذلك أثناء تطور انتفاخ المحور وأنه لا توجد تغيرات أساسية حادة في تركيب الغشاء فان وقف النبض يمكن شرحه كما يلي بالشكل رقم (٣-١٠) :



شكل رقم (٣-١٠) : تولد جهد الفعل(action potential conduction) بواسطة الدوائر الموضعية للتيار(Local current circuits)

فعلى اليسار بالشكل السابق تظهر أهم ظاهرة كهربية حادثة بينما جهد الفعل يصل حيث يظهر المحور جهد فعل على اليسار و تمثل الفتحة بالغشاء قنوات الأيونات و التي من خلالها تتحرك أيونات الصوديوم و الكالسيوم ، فحركة الأيونات تسبب تيار دائري موضعي يتطور حول المساحة النشطة وهذا التيار سوف يزيل استقطاب الغشاء الذي مازال غير نشط ولهذا فأي جهد فعل يمكن وأن يظهر كثيرا وهذا سبب كون جهد الفعل غالبا ما يشير إلى ظاهرة انتشار ذاتية(Self-propagating phenomena) .

أما في الجانب الأيمن من الشكل فيظهر التنبه الحادث في المحور المنتفخ وتغطى التيارات الدائرية الموضعية أكبر مساحة ممكنة من الغشاء وبالتبعية فإن كثافة التيار سوف تقل طالما أن عدم الاستقطاب المتولد يكون موضعي والخفض في عدم الاستقطاب يمكن أخذة في الاعتبار بأن الحد الحرج ليس طويلا وهذا في حالة ما إذا سبب الانتفاخ وقف أو سد التوصيل.

أما إذا لم يحدث وقف للتوصيل فان توصيل متأخر سوف يلاحظ وهذا التأخر يكون قائم كما يلي:

فإذا كان الغشاء رقيق جدا ويفصل طبقتي سائلين موصلين و بسعة معقولة (حوالي ١ ميكروفرات (MF)/سم٢) و أي تيار يمر خلال الغشاء له تصرف(Discharge) لهذه السعة وهو ما يأخذ وقت .

ويلاحظ أن الغشاء يأخذ وقت لكي يزال عدم استقطابيتة وهي في حالة الانتفاخ عن المساحة الغير منتفخة وهذا هو لماذا عند الإنتفاخ فان جهد الفعل يكون متأرجح (hesitate) للحظة .

وهناك ظاهرة أخرى و التي ربما تحدث عند الانتفاخ وهي الانعكاس (Reflection) أو ما يسمى بالتكرار (Repetitive) فبعد تنبيه الخلية المستمر لإنتاج جهد الفعل لفترة من الوقت نجدها تستمر في الاتجاه الخاطئ و التأخر الناتج عن الانتفاخ ربما يكون كبير فالغشاء و الذي يصبح منعكس (Refectory) نتيجة مرور جهد الفعل يأخذ وقت كافي ليصبح مثار مرة أخرى وهنا يصل مرة أخرى لقيمة الحد الحرج بواسطة تيار الاستقطاب والذي مازال موجود وطالما أن جهد الاستقطاب سوف يعود للخلف في الاتجاه الذي أتى منه (الانعكاس).

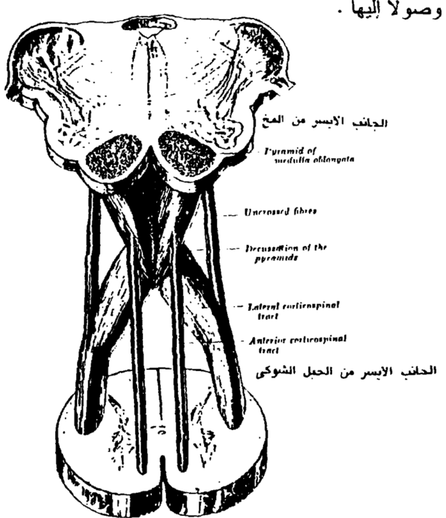
ويجب التنويه بان عدم الانتظام في التوصيل إلى هذا الحد يعطى الصورة لظاهرة مماثلة في القلب وطالما نضع ذلك في ذهننا بان السابق يتضمن خلية واحدة فقط بينما القلب يعامل كنسيج كامل.

والتيارات الدائرية الموضعية لها أهميتها القصوى في التقنيات الاليكتروفسيولوجية المنافسة وهذه التقنيات يمكن استخدامها لتقدير التلف الناجم عن التسمم بالسموم العصبية بالحيوان وبالبشر.

وربما من المحتمل أن تكون هناك مسارات أخرى يكون فيها الإنحراف بالجهاز التوصيلي للخلايا العصبية المتضمنة لإضطرابات في النقل و التي ربما تتطور ، وبعد كل هذا يفترض أن تركيب الغشاء لا يتغير بالسموم العصبية فقنوات الأيون طالما تكون جزء من الغشاء يحتاج إلى إحلال منتظم (Regular replacement). فالتغيرات في تركيب قنوات الأيون بالغشاء يعتقد أنها تسبب أضطرابات في التوصيل وهو ما يماثل كلا العمليات الحادثة و تأثيرات كثيرة متخصصة يعتقد أنها بتأثير المواد المؤثرة على الألياف الحسية أولا ثم تخريب وتلف الألياف الحركية فقط في المراحل الأخيرة.

فعقب ظهور سمية المضاد الحيوي للأورام دوكسوروبيسين (Doxorubicin)

على العقد الحسية ربما تفقد وظيفتها تماما بينما الخلايـــا المحركـــة مـــازالت سليمة (تأثير حركية :كينيتكية السم) وبعد هذا تتركز العقد الحســـية خـــارج الحبل الشوكي ، شكل رقم (٣-١١) بينما تتركز الخلايا الحركية في القـــرن البطني بالحبل الشوكي (Ventral horn) ولهذا يعتقد أن الخلايا الحســـية أكـــثر الخلايا وصولا إليها .



شكل رقم (٣-١١) : رسم يوضح اتصال الجانب الأيسر من المخ بالجانب الأيمن من الحبل الشوكي واتصال الجانب الأيمن من المخ بالجانب الأيسر من الحبل الشوكي (حيث تعبر أغلب الألياف العصبية الحركية إلي الجانب الأخر عدا عدد قليل منها يبقي في نفس الجانب)

والمواد الكيماوية التي لها تأثير عكسي تماما (أي أنها تخرب وتتلف الخلايا الحركية أولا ثم الخلايا الحسية) و المسماة بظاهرة المرض العصبي المتأخر (Delayed neuropathy) و الذي يحث بالسموم الفوسفاتية العضوية وربما أثناء التسمم المستمر يتطور الانتفاخ ويكون من المحتمل حدوث ظاهرة (Cross talk) وهي ظاهرة تنبيه محور نشط لمحور آخر متاخم له نتيجة التيارات الدائرية الموضعية فتحت الظروف العادية فان التيارات الدائرية الموضعية تكون موجودة ولكن ترتب(rigid) المحاور و تأثيرها المنعزل بالغلاف الميليني يمنع هذه التيارات من تنبيها للمحاور المجاورة .

ومن أمثلة السموم و الملوثات البيئية والمواد الكيميائية السامة له ما يلي :

١-**أكريلاميد** : وهي إحدى مواد الصناعة الخام والمتعرض لها الكثير خاصة العمال العاملين في مصانع تخليقها أو نواتجها الثانوية .

٢-**ايسونيازيد:** وهو مضاد بكتيري شائع الاستخدام لمرضى السل (Tuberculosis) .

٣-**هكساديون:** و يعد كممثل للمذيبات العضوية كالهكسان العادي ويتعرض له كثيرا من العاملين بالمعامل ومصانع الكيماويات و البتروكيماويات .

٤-**بيتا-إيمينوبروبيونتريل** (β-IDPN) : وهي إحدى المواد الخام في صناعة الألياف البلاستيكية

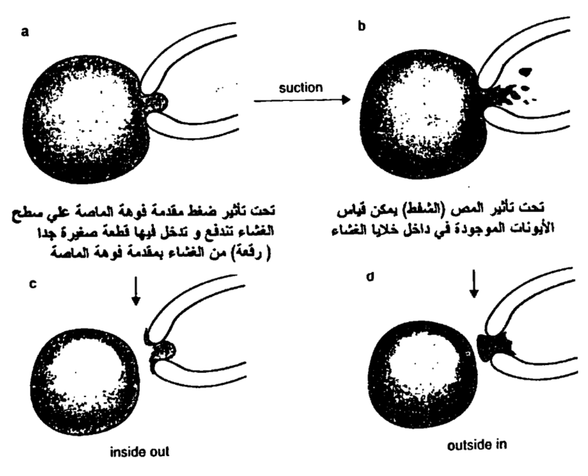
٥-**الكالويدات الفينكا:** خاصة الكالويد فينرستين (Vineristin) والكالويد فينبلاستين (Vinblastine) وكلاهما يستخدم لوقف النشاط البيولوجي للخلية (Cytostatics) .

الباب الرابع

السموم و الملوثات البيئية المؤثرة على قنوات الأيونات

السموم المؤثرة مباشرة على قنوات الأيون (Ion –Channels) :

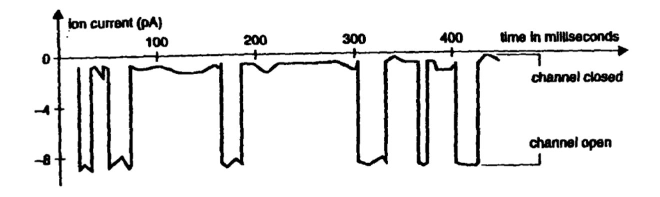
ينتج جهد الفعل (Action potential) كنتيجة لوجــود قنــوات الأيــون ذات الجهد المثار (Potential excitable ion cannal) في الغشاء العصبي ، وإذا ما أخذنا في الإعتبار نوعى قنوات الأيون بالمحاور العصبية والمسماة بقنوات أيـــون الصوديوم والبوتاسيوم وهى أغشية بروتينية متخصصـــة تنشـأ (Protrude) خلال الغشاء في حين قديما تم شرح وجود هذه القنوات بما يســمى بطريقــة (Voltage -clamp)) و يتم شرحها حديثا بما يسمى بطريقة(Patch clamp method) والموضحة بالشكل رقم (٤-١) التالي حيث تبنى هذه الطريقة على ظـــاهرة أن نقطة الخاصة الشعرية للزجاج تظل ملامسة للغشاء .



شكل رقم (٤-١): طريقة ملزم الرقعة (Patch clamp method)
والتي تتضمن ضغط ماصة دقيقة نظيفة في مجابهة الخلية حتى تتكون سدادة محكمة (giga-seal) بين الجدار الزجاجي وغشاء الخلية نتيجة المقاومة الناتجة بين الزجاج والغشاء

وهذا التلامس يكون ضيق و محكم (tight) حتى أن الجسيمات المذابة الصغيرة كالأيونات لا يمكنها المرور و تكون النتيجة هي أن جزء من الغشاء والغير ملامس مع الماصة يكون معزول تماما خلال الماصة فان التيار المار خلال هذا الجزء من الغشاء (الرقعةPatch) يتم قياسه .

والتيارات الأيونيه خلال هذه المساحة الدقيقة جدا من الغشاء يمكن أيضا دراستها مع التحكم الكامل في تركيب السوائل بكلا جانبي الغشاء وهذه الطريقة توضح طبيعة ووظيفة قنوات الأيون ، شكل رقم (٤-٢) فهذه القنوات لا توصل باستمرار ولكنها أما مفتوحة أو مقفولة (Striking). و طالما أن قنوات الأيون مفتوحة أو مقفولة فيمكن أن يستدل (deduced) من عدم مرور التيار خلالها .



شكل رقم (٤-٢): تسجيل قنوات الأيون بطريقة (Patch clamp method)

ونتائج هذا الشكل تبين مدي تأثر الأسيتيل كولين بقناة الأيون في خلية عضلية :

أ- قناة الصوديوم(Na-cannal):

وهي المسئولة عن الأستقطاب السريع خلال جهد الفعل . وهي بروتين به ثقب تمر خلاله أيونات الصوديوم إختياريا ، شكل رقم (٤-٣) وتعتمد الإختيارية في النفاذية على جهد الغشاء في هذا الأتجاه.

ولقناة أيون الصوديوم آليتين للفعل هما :

- **آلية قفل البوابة(m-gate) :** خلال جهد الراحة للغشاء وتفتح سريعا خلال اللا أستقطاب وغالبا ما تشير في بعض الأحيان إلى تنشيط الصوديوم (Na-activation) .

- **آلية قفل البوابة (h- gate) :** وتفتح خلال حالة الراحة (Resting state) وتقفل أكثر بطأ عن البوابة الأولى (m) بعض الشيء خلال اللاإستقطاب . وهذه الآلية تشير لعدم تنشيط الصوديوم (Na-inactivation) .

وعلية تفتح البوابة (m) عند اللاإستقطاب لبدء جهد الفعل أي بدء تدفق أيونات الصوديوم (Na) ويقفلها فإن البوابة(h) تبدأ في إعادة القطبية جزء من جهد الفعل.

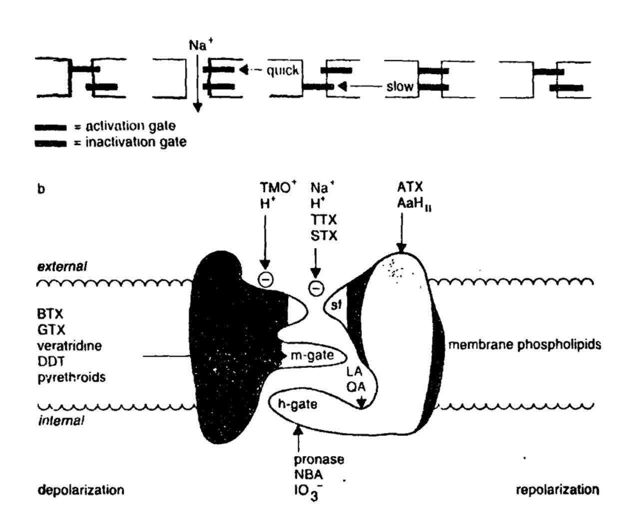
مما سبق يتضح أن قناة الصوديوم البروتينية (Na-channal protein) هي جزيء معقد جدا ولهذا فليس مدهشا أن هناك مواد متفاوتة لها مدى واسع من التأثيرات على هذه القناة .

حيث تؤدي تترادوتوكسين (TTX) و ساكسيتوكسين (STX) وأيونات الهيدروجين(H^+) إلي سد المرشح الإختياري (sf) و يرتبطوا بالموقع السالب الشحنة مثل أيونات الصوديوم . حيث تجعل مادة تراي ميثيل أوكسونيم (TMO) غير مثارة للترادوكسين (TTX) و تختزل نفاذيتها للصوديوم ،و ترتبط مادة تراي ميثيل أكسونيم (TMO) مع أيونات الهيدروجين بالوقع السالب الشحنة الثاني في النهاية الممتدة لقناة الأيون . و يمنع أنزيم البرونيز(Pronase) و مادة ن-بروموأسيتاميد (NBA) و أيونات اليودات (IO_3) قفل البوابة (h-gate) بداخل الغشاء ، شكل رقم (٤-٤) .

أما التوكسين البحري (Sea anemone : ATX) و سم العقرب (AaH_{II}) فيؤديا نفس التأثير و لكن لهما مناطق تأثيرهما الخاصة علي خارج الغشاء .

أما الباتراكوتوكسين (BTX) و الجرايانوتوكسين (Grayanotoxine : GTX) و الفيراترايدين (Veratridine) والمبيد الحشري الددت و البيريثرويدات فتثبت البوابة (m-gate) علي الوضع المفتوح .

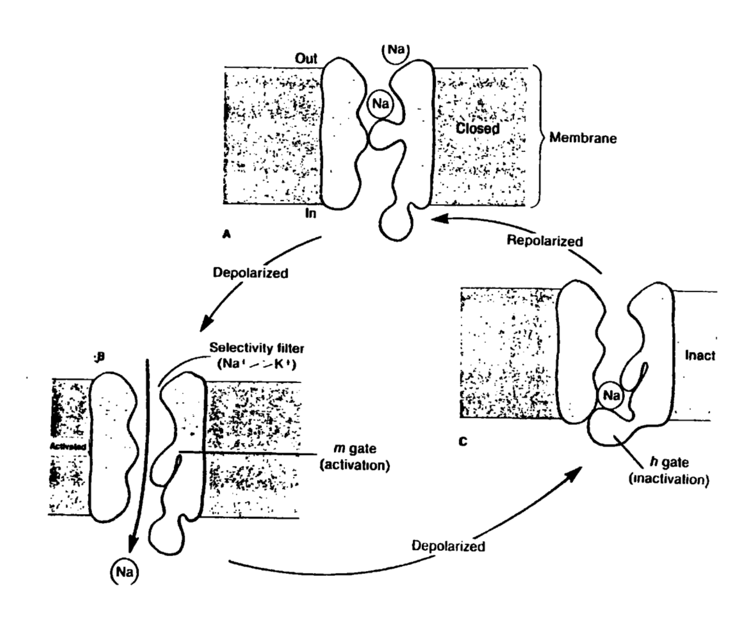
أما المخدرات الموضعية مثل و مركبات الأمونيوم الرباعية فتؤدي إلي قفل وسد بوابة الصوديوم المفتوحة وأرتباطهما يدفع بقفل البوابة (g-gate) .



شكل رقم (٤-٣) : وظيفة قناة الصوديوم

أ-تخطيط يوضح قفل و فتح القناة خلال جهد الفعل

ب-تخطيط يوضح بروتين قناة الصوديوم في الغشاء العصبي



شكل رقم (٤-٤) : المراحل الكبري لقناة الصوديوم :

أ-قبل إزالة الإستقطاب (Depolarization) القناة لا توصل نتيجة قفل البوابة (m)

ب-تنشط حالة اللإستقطاب(Depolarization) قناة الصوديوم و توصل نتيجة فتح البوابة(m) وهنا يكون التوصيل عالي ويعوق كل الأيونات وله إختيارية عالية تجاه الصوديوم أكثر من البوتاسيوم أو الكالسيوم

ج-ما زالت البوابة (h) في نهايتها الداخلية مقفلة تحت تأثير اللاستقطاب مسببة عدم تنشيطها و بإعادة الإستقطاب تفتح البوابة (h) وتقفل البوابة (m) وتكون البوابة جاهزة الآن للتنشيط باللاإستقطاب جديد

ويبين الشكل التالي رقم (٤-٥) التركيب الكيمياني لبعض المواد والتي تنشط قنوات الصوديوم فتظل مفتوحة أو مواد غير منشطة تسد قناة الصوديوم .

ب- قناة البوتاسيوم(K^+ ion cannal):

أظهرت التجارب وجود العديد من قنوات البوتاسيوم لكل منها صفاتها الفارماكولوجية المميزة . فبعض هذه القنوات تظهر متمركزة أساسا على نهايات العصب وجسم الخلية (Pepikaryon) أكثر منها على المحاور.

وليست هناك مواد سامة عصبيا معروف أنها تعمل إختياريا على قنوات الكالسيوم في المحاور .

والعديد من الكيماويات ذات التأثير المخدر مثل المذيبات العضوية المتطايرة توقف وظيفة كلا من قنوات الصوديوم والبوتاسيوم .

وكمثال للأنواع المختلفة لقناة البوتاسيوم هي قناة البوتاسيوم السريعة (Fast K-channal) و التي تتفاعل مع جهد الغشاء في طريق أو مسار مختلف تماما ، بالإضافة لذلك تظهر قاعدة و التي تختلف كلية عن قناة البوتاسيوم المحورية (Axonal K cannal) . فقناة البوتاسيوم السريعة يمكن وأن تسد بواسطة ٤-أمنيو بيريدين .

و أخيرا فهناك اهتمام خاص لقناة أيون الكالسيوم و التي يظهر أن لها مهمة و واجب خاص لإرتباطها بظاهرة كهربية الغشاء مع عمليات أخرى ، ففي الخلايا العضلية على سبيل المثال ترتبط قنوات الكالسيوم بظاهرة كهربية الغشاء مع التضاد(Contraction) . ففي الخلية العصبية ترتبط قناة الكالسيوم مع ظاهرة الكهربية للغشاء والمرتبطة مع العمليات الإفرازية.

وتظهر الأيونات الثنائية كالمنجنيز و الكوبلت و الكادميوم والنيكل و كأنها قادرة على سد قنوات الكالسيوم بدرجة معقولة ومحتمل أن يكون ذلك جزء من سميتها كمعادن .

aconitine

veratridine

batrachotoxin

grayanotoxin I

allethrin I

DDT

TTX

STX

procaine

TEA

شكل رقم (٤-٥): المواد المنشطة والغير منشطة والمؤدية لفتح و سد قنوات الصوديوم.

أمثلة للمواد السامة و الملوثات البيئية والعقاقير والكيماويات المؤذيـــة لتسمم المضخة والبوابات :

١- مركب ددت(DDT) ومما كناتة (AnaLogues) :

حيث يؤثر مركب الددت على النقل المحـــوري (Axonic transmission) و تأثيره غير متساوي على كل المحاور فله تأثير أقل على المحـــاور الحركيــة للعضلات .

وبالنسبة للمحور العملاق(Giant axon squid) والهام للفسيولوجست لكـــبر قطرة (٥ر٠ مللم) فهو غير حساس لمركب الددت في حين محاور الخلايـــا العصبية الحسية (محاور الأعصاب) المرسلة للنبضات تكون حساسة له .

ويؤدى مركب الددت و مماكناته إلى إثـــارة عاليـــة(high excitation) ثـــم رجفات (Tremoring) وشلل بالنهاية (Paralysis) مما يؤدى للموت ، جدول رقـــم (٤-١) حيث يؤدى لطور إرتفاع ثم هبـوط (Rising & Falling phase) فتقفـل البوابات الخاصة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافي حيـــث هناك ثلاث عوامل أيونيه تحدث لجهد الفعل:

أ- تؤدى زيادة نفاذية الصوديوم إلى نقل تيار الصوديـــوم لفتـــح بوابـــات الصوديوم فتؤدى لطور ارتفاع وظهور جهد الفعل .

ب- الزيادة المتتالية في نفاذية الكالسيوم (K) و الذي يزدوج مع الخطـــوة التالية (ج) .

ج-عدم نشاط الصوديوم (Sodium inactivation) فتقف نفاذية الصوديوم لقفلى بوابة الصوديوم نتيجة نقص جهد الفعل .

وهنا يكون تأثير مركب الددث هو تأخير عدم نشاط الصوديوم وهـــو التأثير الذي يساهم مع عقار فيراترايدين (Veratridine) وزيادة قليلة لكبح زيـادة نفاذية البوتاسيوم (K) وهذين التأثيرين لهما نفـــس التتـــابع: طـــور هبـــوط (سقوط) جهد الفعل يتأخر حيث لا يمكن أن يستعيد المحور مظـــهر الراحـــة فيثار مرة أخرى .

جدول رقم (٤-١): تأثير مركب الددت ومما كنانة بتركيز ٦٠ مول على محاور السمك من النوع (Gray fish giant):

R- ⌬ CH(X) ⌬ R					
مركبات تؤدى للإثارة و الإعاقة معا		مركبات تؤدى للإعاقــة أو السد (blocking)		مركبات تؤدى للإثارة(Excitation)	
X	R	X	R	X	R
CCL_3	CHO	CCL_3	NH_2	CCL_3	CL
		CCL_3	OH	CCL_3	NO_2
				CCL_3	CH_3O
Cl Cl	CL			CCL_3	C_2H_5O
				CCL_3	C_3H_7O
				CCL_3	o-Cl , p-Cl
	C_2H_5O			$CH\ CL_2$	CL
CH_3 CH_3				$CH\ CL_2$	C_2H_5

٢-السموم البيريثرويدية (Pyrethroids poisons):

تؤدى السموم البيريثرويدية إلي إثــارة عاليــة للمحــور يتبعــه إعاقــة (blockage) تؤدى لحالة عدم تنشيط الصوديوم كما أنــها تكبــح (Suppressed) إمتداد زيادة نفاذية الصوديوم والناتجة عن انخفاض جــهد الفعــل المرتفــع وتتطور الإثارة بشدة وتسبب في الغالب نفس حالة التسمم مع مركب الددت .

٣-مركبات الزرنيخيك (Arsenic compounds):

ترتبط مركبات الزرنيخيك مع حمض الليبويك (Lipoic acid) مما يــؤدى إلي إضطراب وظيفة أنزيم كوكاربوكسيليز (Co-Carboxylase).

الباب الخامس

السموم النازعة للميلين والسمية العصبية المتأخرة

السموم النازعة للميلين (السموم الممرضة للميلين)

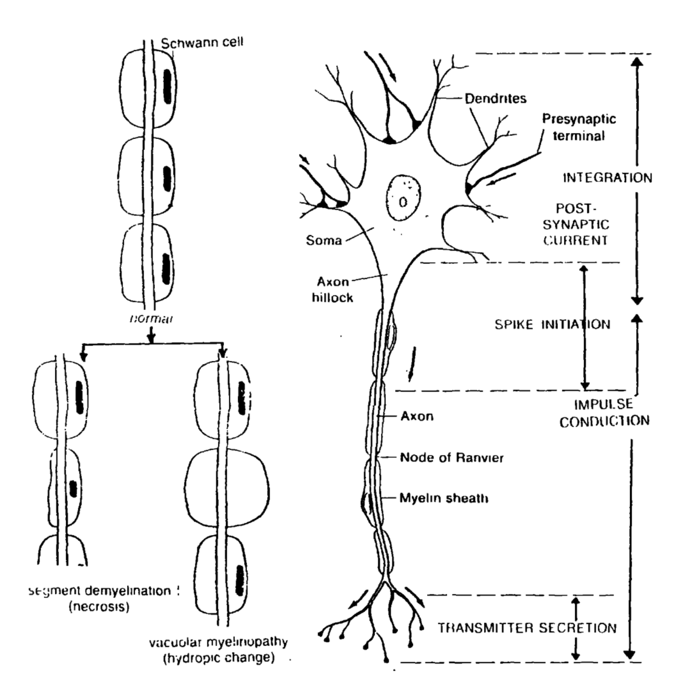
Demyleino toxins (Myelinopathy)

تغلف المحاور في الجهاز العصبي الطرفي (Peripheral Nervous System : PNS) بغلاف ميليني (Myeline sheath) يقطع (Imterupted) فقط بعقد رانفيه(Ranvier nods) .

و هناك مجموعة كبيرة من المواد تؤثر أوليا على الغلاف الميليني والمعروفة بالسموم الميلينية (Myliono toxins) حيث تؤثر هذه السموم على الخلايا المسئولة عن تكوين الميلين : خلايا شوان (Schwann cells) . وعموما فانه بمجرد أن عملية نزع الميلين لم تتطور بعد ولم تتبع بغشاء المحور فان التوصيل لا يتوقف أو يسد تماما ولكنه ينخفض لأن فعل غلاف الميلين يتلاشى (diminished) ، شكل رقم (٥-١) .

والمحور المعزول (Insulated axon) يغلف بغلاف ثاني وهو الصفيحة العصبية (Neurilemma) وتتكون من خلايا شوان (Schwann cells) وهى خلايا لها نفس وظيفة خلايا أوليجودندروسيت في الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) فهي غنية بالليبيدات وتقوم بالعزل الكهربي (Electrical insulation) وربما يحتوى المحور الميليني على بضعة إلى عدة دستات من خلايا الميلين وكل صفيحه (Lamella) تتكون من طبقتين ثنائية الجزيء الليبيدى وبسمك ٣٥ أنجستروم ينهما طبقة بروتينية بسمك ٢٠-٣٠ أنجستروم .

والتلف الحادث لغلاف الميلين على سبيل المثال يحدث بالفوسفات العضوية ربما يوقف أو يسد (Block) توصيل النبضات العصبية مؤدية لشلل وضعف حسي(Sensory impairment) فالفقد في الغمد الميليني أو إزالة الميلين (Demyelination) يمكن وأن ينتج فعل سام مباشر (Direct toxic action) على تركيب الغشاء .



شكل رقم (٥-١) : مرض (علة) الميلين (Myelinopathy)

وعموما تؤدى السموم النازعة للميلين لتلف الخلايا المكونة للميلين (ذيول خلايا الأوليجودندروسيت (Oligodentrocyte) أو تلف خلايا شوان بالجهاز العصبي الطرفي أو الذيول الطويلة للخلايا المتكون منها الميلين .

كذلك فهناك مسببات أخرى لتلف الميلين تتضمن تثبيط أنزيم الكربونيك أنهيدريز (Carbonic anhydrase) و أنزيمات أخرى تتضمنها عملية النقل للأيونات والماء وتثبيط الأنزيمات المتضمنة في عملية الأكسدة الفوسفورية

مسببه نقص في مستوى الأدينوسين تراى فوسفات والمستخدم للعديد من وظائف النقل والمسك المخلبي للمعادن .

كذلك هناك العديد من أمثلة التوكسينات العصبية (Neurotoxins) و التي لها فعل مباشر على غلاف الميلين مثل العديد من حالات التسمم الناجمة عن تراى إثيلتين (Triethyltin) بفرنسا وهو أما مميت (Fatal) أو يسبب عدم المقدرة الدائمة عقب إستخدام مركب (Stalinon) وهى تجهيزه لمعاملة حب الشباب (acne) والملوثة بالتراى إيثيلتين.

كذلك لوحظت حالات وفاة كثيرة بين الأطفال المستخدمة لبودرة التلك والمحتوية على ٦% هكسا كلورفين بدلا من ٣% وسميتها الخلوية ناجمة عن عدم إزدواج تفاعل الفسفرة التأكسيدية (Coupling of phosphooxidation reaction) ونزع الميلين ربما أيضا يكون نتيجة فعل مباشر على خلايا الأوليجو دندروسيت وخلايا شوان.

كذلك يلعب هذا الدورالرصاص بجانب التوكسينات العصبية و الذي يتداخل مع نقل أيونات الكالسيوم في خلايا شوان كذلك فمركب تراى بلرانول (Triparanol) والمستخدم في العلاج كمثبط لتخليق الكوليستيرول له سمية نتيجة تأثيره المباشر على الغلاف الميلينى الدهني.

و إزالة الميلين و الذي به الأديما والفقاقيع (blebs) و الذي يبين تطور الصفيحه الميلينيه (Myelinic lamellae) سهل التتبع بالميكروسكوب الضوئي لأن الفقاقيع (blebs) تظهر كحويصلات كما بالشكل السابق .

أمثلة للسموم و الملوثات البيئية النازعة للميلين:

١- تراى إيثيلين (Tri ethylene) :

حيث ينصب تأثيره على أنزيم ATP-ase بزوائد خلايا الجليا (Glia) ويسبب تغيير حاد في المادة البيضاء (White matter) وزيادة السائل بخلايا الجليا و إستسقاء بفراغات البروتوبلازم ثم إنحلال البروتوبلازم .

كما يسبب إنقسام داخل الميلين بكل الجهاز العصبي (البصرى) وإنفصال الميلين الداخلي وشدة تشققه مع التهاب الأعصاب الطرفية .

٢- حمض أيزونيكوتين هيدرازيد (Iso- nicotine hydrazide : IHH) :

يسبب تغيرات حادة بالمادة البيضاء وهو ما يسمى بالإنحلال الأسفنجى (Extensive Spongy decay) وظهور فقاعات بزوائد خلايا الأسيتوسيت وتمدد بالفراغات خارج الخلايا المخية وكذلك يحدث فراغات بالمادة الرمادية (Grey matter) و الأوليجو دندروسيت وتتسع ذيولها (dilateral axons) ثم تتفصل طبقة الميلين (Splitting myeline layer) يلي ذلك التهاب قوى بالأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) ويمكن وقفها بتناول بيريدوكسين (Pyredoxine) ثم تلف في النواة الزيتونية السفلي (Inferrior Olivary nucleus : IO) .

٣- هكسا كلورفين (Hexa chorophene) :

وغالبا ما يستخدم المركب كمضاد للبكتريا(Anti bacteria) و يسبب فجوات بالميلين والأعصاب وبخصوص المخ و قاعدته كما يعيق تخليق الميلين (Inhibit myeline synthesis) و ربما يكون سبب عرقلة أزدواج الفسفرة التاكسيدية .

٤- الرصاص (Lead) :

يؤدى إلي إلتهاب الأعصاب الطرفية والقشرة المخية في صورة أرتشاح مخي لتورم القشرة المخية . ويعزى هذا نتيجة نزع الميلين أو تثبيط عملية تخليق الميلين . كذلك يؤدى إلي موت الخلايا الهرمية (Pyramid cells) مع تغيرات بخلايا شوان وضمور المحاور العصبية (مثل مركب حمض أيزونيكوين هيدرازيد (INH) .

والجدول رقم (٥-١) التالي بين الصفات التشريحية المرضية للسمية العصبية للرصاص.

٥- الثاليوم (Thalium) :

يؤدى إلى إختلال الخطوة (Ataxia) ثم شلل بنسبة ١٠-١٥% مع ضعف القدمين وألم بالرأس لتلف خلايا القرن البطني (Ventral horn) وعقد الجذور

الظهرية (Dorsal root ganglia) والنخاع الشوكي مع إنحلال ثانوي لأغلفة الميلين (Secondary Degeneration of axons) لمقدرة أيونات الثاليوم علي أن تحل محل أيونات البوتاسيوم المنشط بأنزيم ATP-ase علاوة علي تخريب أغلفة الميلين و بالإضافة إلي انتفاخ الميتوكوندريا وفسادها .

جدول رقم (٥-١) : الصفات المرضية و التشريحية للتسمم العصبي بالرصاص

المسمية	الصفات التشريحية المميزة
١-مرض المخ (Encephalopathy)	بسبب المرض إجهاد (fatigue) وصداع و موت موضعي (تنكرز) في القشرة (Cortex) و تلف بالأوعية الدموية مع اضطراب في ميزان الأحماض الأمنية و اوديما
٢- مرض عصبي محيطي (peripheral neuropathy)	في المراحل الأولي: تنبية متأخر في مستوي توصيل الأعصاب الحركية بالبشر(Wristor foot drop) في المراحل المتقدمة: فساد محوري في الأعصاب المحركة مع إزالة ميلينية متقطعة (Segmental demyelination)
٣- المسمية خارج الجسم (In-Vitro toxicity)	إضطراب في وظيفة الناقل وتعزى إلى التنافس مع نقل أيونات الكالسيوم والصوديوم

٦- التيلينيم (Tellunium) :

تستقر جزيئاته داخل خلايا الجليا (Glia) و الليسوسومات وبالتعرض الطويل له ينتشر داخل المادة الرمادية (Grey matter) و يؤدى إلى ضعف العضلات (Muscle weakness) وعيوب سلوكية (Behavioral deficits).

و إطعام الفئران علية مع الغذاء يؤدى لشلل هيلنج بالأطراف الخلفية (Hind leg paralysis) نتيجة إلتهاب الأعصاب الطرفية (Peripheral neuropathy) لحدوث تلف في خلايا شوان وفقد الميلين . أما بالفئران الحوامل فيؤدى لأتساع الرحم وعدم ظهور حالات الإجهاض مع الشلل.

٧-الثيامين(فيتامين ب١) والبيريثيامين (Thiamine & Pyrithiamin) :

كما في حالة مرض البيري-بيري (Beri-Beri induced polyneuropthy) والناتج عن نقص الثيامين والمتداخل مع نشاط أنزيم كو كاربوكسليز (Co-carboxylase)

٨-السيانيد (Cyanide) :

يؤثر السيانيد على المادة الرصاصية بالمخ في منطقة الــهيبوكامبيس (H1) والقشرة الداخلية للمخ مع تلف القشرة الخارجية والمادة البيضاء .

كذلك يعوق أنزيم السيتوكروم أكسيديز فيســبب تســمم خلــوي وهبــوط الضغط. كما يؤدى إلى انخفاض تركيز الأنزيم بالمادة البيضاء.

و للسيانيد سمية متأخرة تحت ظروف معينة تمكنه من أحداث الأنوكسيا

٩-أيسو نيازيد (Isoniazid) :

وهو عقار يستخدم كمضاد بكتيري شائع الإنتشار و الإستخدام في علاج مرضي السل .

١٠- السيانات(Cyanate):

١١-تراى إيثيل تين (Triethytine):

١٢- داى فيثيريا توكسين (Diphtheria toxine)):

السمية العصبية المتأخرة
(Delayed Neurotoxicity)

أشار العالم Mounter أثناء دراسته لتأثير بعض السـموم الفوسـفورية العضوية على إيقاف نشاط (تثبيط) أنزيمات التربسين (Trypsin) و الكيموتـر بسين (Chemotrypsin) و الأليستيريزات (Aliesterases) و أثرها الفعال في انتقال الأيونات عبر الغشاء لا تمثل طرق فعلها إلا من الناحية الفسيولوجية حيـث لو حظ أن لبعض السموم تأثيرات عصبية سامة تستمر طويلا (Long Lasting effect) وتتمثل في الشلل نتيجـة إلـي ارتخـاء العضـلات (Muscle flaccid) بالأطراف الأمامية والخلفية (Fore & Hind limbs) وتحلـل لأغلفـة الميليـن (Degeneration of Myelin sheath) علاوة علي تحلل المحاور الخاصة بـالحبل العصبي والأعصاب الوركية (Sciatic nerve) أو النخاع (Medulla) وهو يمـاثل ما يحدث عن نقص الثيامين بالدجاج .

كما لو حظ عقب علاج المصابين بالسل الرئوي بمادة (Phospho crsoate) ظهور حالات شلل كذلك عقب تناول أصناف الزنجبيل الجاميكى ومسـتخلص البقدونس وزيت فول الصويا (بنسبة ٤ر%) يحدث شلل لاحتوائـهم علـى الفوسفو كريزوات السابقة (تراى أورثو كريزول فوسـفات Tri Ortho cresol Phosphate : TOCP) وهى أساسا مادة مجهضة (Abortifacient).

كذلك ظهرت نفس أعراض الشلل على عمال مصانع البلاستيك حيـث تدخل هذه المادة في تجهيز مادة البولي فينيل كلوريد (PVC) لذوبانـها فـي مذيبات البلاستيك و امتصاصها بأجسام العمال من خلال الأجزاء العارية مـن أجسامهم أو عند تتداول (Handling) المعدات والمنتجات البلاستيكية .

وحديثا أثير مـا يسـمى بالتـأثير العصبـي المتـأخر (Delayed Neurotoxicity Effect : DNTE) بالثدييات كالإنسان والدجـاج ، حيـث يبـدأ الضرر بإزالة أغلفة الميلين (De myelination) حيث تتحلـل المحـاور (Axon degeneration) بدرجات متفاوتة بعد ٨- ١٠ يوم وتصبح بصورة حلقات

متورمة ثم تتحلل لحبيبات دقيقة وظهور محاور أعصـــاب طويلـــة (Long axons)بعد ١٠-١٥ يوم من التعرض لجرعة مفردة (Single dose) و بعد تـــأثر المحور والأغلفة الميلينية تبدأ الخلايا الخاصة بالألياف المتأثرة في الظـــهور وكذلك تظهر الخلايا الملتهه الكبيرة بعد ١٢-١٤ يوم بينما لا تظهر الخلايـــا الرغوية(foam) إلا في اليوم العشرين وهو ما يسمى بالتغيرات الخلوية ، فـــي حين لا تظهر بالخلايا العصبية بالحبل الشوكي أي تغيير حتى اليوم الخـــامس والثلاثين من التسمم ، أما جهاز جولجى فيتحطم خلال ثلاثـــة أســـابيع مـــن التسمم.

وتعد خلايا القرن الأمامي بالمنطقة القطنية بالحبل الشوكي أكثر تـــأثرا و تؤدى لتحلل الكروماتين (Chromatolysis) بالأطراف ثم يتجه للداخل ، فليـــس من الضروري أن تكون السموم المؤثرة على الأعصـــاب مناهضـــة لأنزيـــم الكولين استيريز ولكنها تكون مثبطات للعديد مـــن الأســـتيريزات أو تتحـــول بالجسم لمثبطات حيث أشار جونسون لارتباط جزيئات مركب DFP الفسفوري العضوي بروابط تعاونية مع مواضع بالمخ والحبل العصبي مسببة مواضـــع ضرر كمواضع البروتين الموجود بالمخ و بتركيزات تقارب أنزيم الأســـيتيل كولين حيث تحدث الفسفرة لبعض هذه المواضع المتخصصة بالمخ والمســـماة بالأستيريزات العصبية (Neurotoxic esterase) ولوحـــظ أن التســـمم العصبـــي المتأخر: الشلل المتأخر يحدث مع معظم السموم المحتوية علـــى مجموعتـــان من (CCL_2) حتى عند استخدامها بمستوى تجريع أقل من المســـتوى الســـام ، كذلك السموم ذات التركيب البنائى **$(RO_2)P(O)X$** و الفوســـفونات **) (RO)** **R)P(O)X** و الفوسفينات **(R)2 P(O)X** تبثط بعض الأســـتيريزات التـــى لـــها علاقة بالسمية العصبية .

كذلك لو حظ أن معاملة الدجاج المسبقة بالفوسفينيل تعمل على حمايتـــها من ظهور التأثير العصبي المتأخر للعديد من السموم الكارباماتية العضويـــة (Carbamates) و السلفونيل كلوريد (Sulfonyl chloride) و الذي يتطلـــب تحليـــل إحدى روابط أسترات الفوسفوريك حتى تنتج مجموعة مـــن حمـــض (mono submitted phosphoric) مرتبطة بالبروتين ولا تظهر هذه المجموعة بعد التثبيط

حيث ثبت أخيرا أن الأستيريز المسئول عن التأخير هو إحدى الاسـتيريزات المقاومة لفعل البار اكسون بمخ الدجاج وليس له تأثير فسيولوجى حيث يقـوم البروتين الكلى بالمساعدة على فسفرة الموضع الأستراتى ومـن ثـم تحـدث الاستعادة التلقائية لنشاط الإستر المثبط .

وقد تشترك عدة أنواع مختلفة من الحيوانـات كالجـاموس و البقـر والماعز) في حدوث تحلل ميلينى (De myelination) لحـدوث انـهيار وتحلـل بالغشاء الميلينى بالعصب ولكنها تختلف فى درجة اسـتجابتها حيـث كـانت حالات التسمم بالجاموس اكثر من البقر وكانت النسبة أعلى بـالذكور عـن الإناث لنفس النوع كذلك كان للعمر تأثيرة فيمكن أحداث شلل وقتل الدجـاج عمر سنتين ولا يمكن إحداثة بالدجاج الصغير، فلم تتأثر الطيور عمر سـنة فكانت الجرعة ١ ملليجرام/كيلو جـرام مـن وزن الجسـم لمركـب : داى ايزوبروبيل فوسفور فلوريدات (Di isopropyl phospho fluoridat) كافيـة لأحداث الشلل بالدجاج البالغ فى حين فشلت فى أحداثه مع الدجاج الصغير.

ولشرح ميكانيكية تأثير السمية العصبية المتأخرة لا بـد مـن وجـود نظرية تفى بشرح سبب ومظاهر التأخير فى ظـهور الأعـراض السـامة و الأختلافات بين الأنواع فى الأستجابة والمراكز العالية التخصص الحادث بـها الضرر الهستولوجى ولماذا تكون هـذه المـواد الفعالـة كسـموم عصبيـة ومناهضات لأنزيم الكولين أستيريز رغم وجود العديد من مناهضات الأنزيـم الغير فعالة عصبيا .

ولم تظهر للأن نظرية تجيب على النقاط الأربع وما نشر مـا هـو إلا محاولات تشير بأن الضرر البيوكيميائى يحدث بسرعة عقب التسمم وتـأخر الأعراض يرتبط بوجود مادة تمثيل تقل تدريجيا لإيقاف عمليات التمثيل ذاتـها والمحدثة للضرر البيوكيميائى .

و للأستيل كولين دور فى أحدث التأثير السام للعصب فأشار (Bloch) بأن فقد نشاط الأنزيم عند الصفيحة الحركية ربما يكون السبب فـى حـدوث الشلل لكنه لم يشرح أسباب تأخير ظهوره كما أشار بأن المناطق الضارة هـى المراكز العالية التخصص بالجهاز العصبي .

كذلك أشار Thompson بأن مركب (TOCP) يثبط فقط بأنزيم بيوتريل كولين أستيريز (Butryl Cholinesterase : Bu . Ch E) والمرتبط بالمادة البيضاء ببعض مناطق المخ والحبل الشوكى حيث تحدث ظاهرة تحلل الميلين أى أن تنشيط هذا الأنزيم يسهم بطريقة ما فى إزالة الميلين فتنشيط الأنزيم بالبلازما والمخ والحبل الشوكى بالدجاج بمركب (TOCP) حيث أستمر نشاط الأنزيم منخفض لعشرة أيام بينما لم يتأثر أنزيم الأسيتيل كولين أستيريز •

كذلك ظهر تباين لتأثير المركب (TOCP) على أنزيم البيوتريل كولين أستيريز (Bu Ch . E) بأنسجة الأنواع المختلفة فهو شديد التخصص للأنزيم فى مخيخ الإنسان والحبل الشوكى والعصب الوركى وأقل على نفس الأنسجة بالدجاج والأرانب وأقل على نفس الأنسجة بالفئران حتى مع التركيزات الكبيرة •

كذلك تتأثر بأكسدة الجلوكوز و البيروفات بمهروس المخ لأنزيم دوبامين أكسيديز (Dopamine Oxidase) والليثينيز (Lythinase) و السيفا لونيز (Cephalonase) بالمخ لم تتأثر بهذه المادة ، أما بالدجاج المسمم فأن نوعين من الأنزيمات هما اللذان فقدا نشاطهما بدرجة مؤثرة وهما البيوتريل كولين أستيريز والأليستيريز (Alliesterase) بالحبل الشوكى وأن الكولين أستيريز أكثر عرضى للتنشيط بدرجة أكبر من الأليستيريز •

و بأفتراض أن فرض العالمين صحيح فأن أى مادة تسبب فقد نشاط أنزيم البيوتريل كولين أستيريز هو المسئول عن التحلل الميلينى وأن كل مادة مناهضة له تكون سم عصبى ولكن أوضح أن بعض المناهضات المتخصصة على البيوتريل كولين أستيريز غير فعالة كسموم عصبية .

وأظهرت الأبحاث الحديثة الدور المؤكد للفلورين بجزيئى السم الفوسفورى المؤلكل حيث أشار إلى أن الضرر البيوكيميائى يأتى من أنفراد الفلورين بالداخل فيسبب دورات تمثيلية وعليه يعتبر دور الكولين أستيريز دور أولى وليس رئيسي كما لوحظ •

كما لو حظ أن مركب (TOCP) يتداخل مع تخليق فيتامين ه فيؤدى لنقص ملحوظ فى التوكوفيرول (Tocopherol) ببلازما الأرانب أى مناهضة لفعل الفيتامين و الذى لا يمنع تنشيط أنزيم البيوتيريل كولين أستيريز فلا

يحدث شلل بالدجاج مع مركب (TOCP) · وعند إعطاء التوكوفيرول مع مركب (TOCP) لدجاج يمتص المركب من الأمعاء ولا يمتص التوكوفيرول و بأستمرار تعاطيهما فإن أنزيم البيوتريل كولين استيريز هو الوحيد الذى يثبط جزئياً ، أما الدجاج فلا تظهر عليه أعراض الشلل حتى الجرعة الثنائية من مركب (TOCP) ·

وهناك نوعان من السموم تتميز بأحداثها التأثير العصبي المتأخر وهى:

أ-مجموعة تراى آريل فوسفات (Try Aryl Phosphate) :

وهى مجموعة فعالة بتركيز يتروواح بين ٥٠ - ٢٠٠ مللج / كيلو جرام وتحدث تسمم حاد بسيط عند التركيزات المسببة للشلل ولا تظهر الأعراض الأولى لعدة أيام ·

كما تحدث تنشيط أنزيمى بالدم والمخ ، جدول رقم (٥-٢) حيث تتساوى الجرعات المحدثة للشلل مع الجرعات المحدثة للموت ·

ب-مجموعة الكيل فوسفات (Alkyl Phosphate) :

وهى مركبات شديدة الفاعلية عند تركيز يتراوح بين ٥ر - ٢٥ مللج / كيلو جرام من وزن الجسم فهى مثبطات قوية للأنزيم داخل وخارج الجسم ، وتحدث تسمم حاد قوى عن هذه التركيزات ويمكن التغلب عليه بالأكسيمات و الأتروبين ·

وهنا تمر فترة كمون بدون أعراض ثم يحدث أضطراب قوى فى ظهور الأعراض فالشلل وعليه فتأثيرها المتأخر أقوى من المجموعة الأولى . والجرعات المحدثة للشلل أقل من الجرعات المحدثة للموت فالتأثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة أو بالحيوانات المتعاطاه لمواد متأينة كالأوكسيمات والأتروبين ·ويلاحظ أن الوضع أورثو يزيد من حدة التأثير:

أ- فالأستر الأحادى (Mono , O - ester) أكثر سمية من الأستر الأليفاتى و الذى بدوره أكثر سمية من الأستر الثلاثى ·

ب- وجميع السموم والملوثات البيئية الأليكتروفيلية و السـموم الفوسـفورية العضوية المحدثة للتأثير العصبى تحتوى على الفلورين ·

ج- مجاميع الألكيل المرتبطـة بأسـتر أكسـيجيني أو بالفوسـفور مباشـرة كالفوسفات الألكالويدية) أو الفوسفوكلوريدات ليس لها تركيز حرج .

د- لا بد من وجود أستر أكسيجيني وتعزى عدم السمية بالفلوفورسفينات لذلك $(R)_2P(O)F$

هـ -إحتمال إحلال الأستر الأكسيجينى تحت ظروف معينة لمجموعة أمينـو ثنائية $(CH_3) - N - CH_3OP(O)F$ ·

وعليه فبعض المركبات كما سبق يمكـن وأن تحـدث تـأثيرات سـامة عصبية للإنسان والثدييات تستمر لمدة طويلة كارتخاء عضـلات الأطـراف الأمامية والخلفية ثم شلل نتيجة تحلل أغلفة الميلين بمحاور الحبـل العصبـى والأعصاب الوركية والنخاع . وليس من الضرورى أن تتمتع هذه المركبـات بقوة مناهضتها لأنزيم الكولين أستيريز لكنـها تكـون مثبطـة للعديـد مـن الأستيريزيات أو تتحول داخل الجسم إلى مثبطات بينما تفشل خارج الجسـم (In - vitro) فقد يرتبط جزء من الجرعة مع مركبات معينـة بـالمخ والحبـل العصبى كما أنها قد تحدث فسفرة لمواضع متخصصة فى مخ الدجاج ويمكـن إيقاف الفسفرة بالفينيل أسيتات (PPA) حيث تتمثل الأعراض فى :

أ- تحلل الميلين بالأعصاب الوركية والحبل العصبى والنخاع وهو ما يمـاثل نقص الفيتامين بالدجاج سواء أكانت علـى الخلايـا نفسـها (Cytotoxic) أو لتداخلها فى عمليات تمثيل الميلين ·

ب- تحلل المحاور العصبية : فتصبح متورمة فى صورة حلقات ثم تتحلل لجسيمات أو قد تكون فى صورة شرائح ويحدث التحلل بدرجة أكـبر فـى الألياف العصبية عن أجسام الخلايا العصبية .

ج- تغيرات خلوية : ظهور خلايا شوان (Schwonn) خلال أسبوع وظـهور الخلايا الملتهمة الكبيرة فى هذه الألياف بعد أسبوعين وتتلف خلايـا القـرن الأمامى فى المنطقة القطنية بالحبل الشوكى فيتحلل كروماتين الأطـراف ثـم يتجه للداخل .

جدول رقم (٥-٢) : الإستبدالات المؤدية لظهور التأثير العصبي المتأخر

تراي آريل فوسفات	الجرعة مللج/كج	(R1O)(R2O)P(O)F	الجرعة مللج/كج
أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل	٢٥	ميثوكسي ، ميثوكسي	٣٠
بارا ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل	٢٠٠	إيثوكسي ، إيثوكسي	٠,٧٥
أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل	٥٠	بروبوكسي ، بروبوكسي ،	٠,٢٥
أورثو ميثيل ،أورثو ميثيل، بارا ميثيل	٢٥-٥٠	أيزو بروبوكسي ، أيزو بروبوكسي	٠,٣٠
أورثو أيثيل ،أورثو أيثيل ، بارا ميثيل	١٠٠	بيوتوكسي ، بيوتوكسي	٠,٥٠
أورثو-ن-بروبيل،أورثو-ن-بروبيل،بارا ميثيل	١٠٠	أيزو بيوتوكسي ،أيزو بيوتوكسي	١,٥٠
أورثو ميثيل ، فينيل ، فينيل	٥٠٠	بنتانوكسي ، بنتانوكسي	٢,٥٠
أورثو ميثيل ، بارا ميثيل ، بارا ميثيل	٢٥	هكساتوكسي ، هكساتوكسي	٢,٥٠
أورثو ميثيل ، ميتا ميثيل ، ميتا ميثيل	٢٥	إيثوكسي ، أكسيجين-ن-بروبيل	١,٠
أورثو أيثيل ،بارا ميثيل ، بارا ميثيل	٥٠	أيزو بروبوكسي ، ميثوكسي	١,٠
أورثو-ن-بروبيل ،بارا إيثيل ،بارا إيثيل	١٠٠	أيزو بروبوكسي ، إيثوكسي	١,٠
		إيثوكسي ، ميثوكسي	٣,٠
		بيوتوكسي ، ميثوكسي	٣,٠
		ميثوكسي ، أيزو بروبوكسي	٥,٠
		إيثوكسي ، ميثيل	٣,٠
		بيوتوكسي ، ميثيل	٣,٠

الباب السادس

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

السموم والملوثات البيئية والنقل الشبكي

(Poisons & Environmental Pollutants and Synaptic Transmission)

من الممكن دراسة تأثير المواد السـامة للخلايـا العصبيـة (Neuro toxic substances) على السمات الفردية للنقل العصبى العضلـى (Neuro muscular transmission) حيث تستخدم تقنيته: (Registration of miniature end-plate potentials MEPP.S) لإكتشاف ما إذا كان العصب غير منبه أو غير مستقطب فبتكبـير و لو منخفض حوالى نصف ملليفولت بينما جهد الصفيحـة بالنهايـة (End plate) يكون ٢٠ - ٣٠ ملليفولت و صـور التصغـير (miniature) لجـهد الصفيحة تم دراستها لتكون نتيجته التحلل الخلوى الخارجي العرضى للنـاقل السائل للحويصلات (Transmitter fluid vesicle) فعمليه التحلل الخلوى الخارجى (Exocytosis) يمكن دراستها بفحص التأثيرات المختلفة للمواد على تكبـير أو تضاعف تردد هذه الصور وبهذه الطريقة تظهر بأن إفراز النـاقل قـد سـد (blocked) كما يحدث عند التعرض إلي توكسين البوتيلنيـم مثـلا وعلـى النقيض يكون منبه بسم عنكبوت الأرملة السوداء(Black widow) وهو ما يشير بأن النهاية فارغة كلية .

وكطريق آخر يوضح تأثير النقل العصبى العضلى بأرتباط هذه المـواد مع مستقبل الأستيل كولين وهنا فإن التوكسين العصبى : سم الثعبان والمسمى : ألفا - بنجارو (α - bungaro) وكذلـك الفيتوتوكسـين النبـاتى والمسـمى بالكورير (Curare) يرتبط بمستقبل الأسيتيل كوليـن ولكـن يحـاكى تـأثير الأسيتيل كولين أى أنه مضاد (antagonist) .

والمواد السابقة تلعب على الأسيتيل كولين المتحكم فى قنوات الأيون (Acetyl Choline controlled ion canals) فهذه القنوات للحظة نجدها على الخلايـا العضلية الهيكلية . و الأسيتيل كولين يعد مضاد طبيعي لهذه القنـوات بينمـا الكارباكول وسوبر يل داى كوليـن (Suberyl dicholine) فـهي مضـادات مخلقة.

أما الكالويد الكورير النباتي (Curare alkaloid) المستخدم مـــن قبـــل هنـــود الأمازون في تسميم رؤوس السهام للقتال و التيوبوكيورين (Tubocurin) فـــهو مضاد كولين ايرجيك (Cholinergic antagonist) و الذى يتنافس مع الأســـيتيل كولين للإرتباط بمستقبلات الأسيتيل كولين ويستخدم لحث استرخاء العضلات أثناء العمليات الجراحية .

و بالأضافة لذلك فهناك العديد من المواد ذات التأثير المناهض لأنزيـــم الكولين استيريز مثل غازات الأعصاب كالتابن (Tabun) والسـارين (Sarin) و الداى أيزوبروبيل فلوروفوسفات (Di Isopropyl Fluoro Phosphate) و السموم الفوسفورية العضوية كالباراثيون (Parathion) كذلك الألكالويد فيسوسـتيجمين الإيزيريـــن (Physostigmine : Eserine) ومركبـــات الميثيـــل كربامـــــات كالنيوستجمين (Neostigmine) و كذلك مركب المسكرين (Muscarine) •

suberyldicholine

acetylcholine

physostigmine (eserine)

neostigmine

carbachol

D-tubocurarine

muscarine

ويضطرب النقل الكوليني (Cholinergic transmittion) بالمواد الكيميائية والعقاقير المناهضة لأنزيم الكولين استيريز لأن مادة الأسيتيل كولين لاتنهار بسرعة والتأثيرات القصيرة المدى هى إثارة الشبك العصبية متبوعة بالسد ونظام إنتاج الناقل ربما أيضا يتلف وهذا التأثير ليس ضروريا أن ينحصر للإنزيمات المختلفة ولكن أيضا يتضمن تركيز الناقل فى الحويصلات الشبكية والنقل الخاص بها • وللحظة فإن داى بنزامين (Di benzamine) والفينوكسى بنزامين (Phenoxy bezamine) و الأمينات الألكيلية الهالوجينية تسد شبك الأدرينال ايرجيك (Adrenalergic) كذلك فلها تأثير مضاد على المستقبلات ألفا- أدرينال ايرجيك •

النقل الشبكي بين الخلايا العصبية

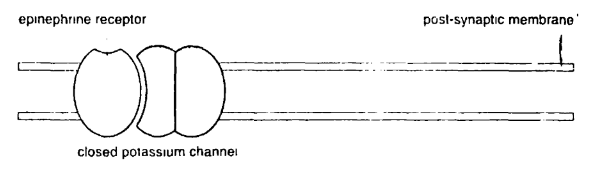
يكون تأثير الكيماويات السامة على النقل الشبكي مماثل لتأثيرها على النقل العصبي العضلي وضمنيا فإن لكل ناقل معروف عدد من المواد المعروفة بتأثيرها المؤدى لاضطراب فعل الشبك لهذا الناقل ، فسم النحل يتكون من عديد من المكونات المتضمنة للإنزيمات مثل إنزيم الفوسفوليبيديز (Phopholipidase) والهيالورونيديز (Hyaloronidase) و الأمينات النشطة فسيولوجيا كالهستامين و الدوبامين و النورايبينفرين وعدد من الببتيدات و إحدى هذه الببتيدات هي التو كسين العصبي أبامين (Apamine) والمتكون من ١٨ حمض أميني يحتوى تركيبها على قنطرتين كبريت ويلعب أساسا ويتخصص على عدة أغشيه بعد شبكيه (Post synaptic) و المسؤولة عن توصيل النبض العصبي في كلا من الجهاز العصبي المركزي والمحيطي ويقوم بوقف أو سد فعل إيبينفرين في نقل النبضات العصبية بواسطة اعتراض قنوات أيون البوتاسيوم في الغشاء العصبي والتى تفتح عاده بواسطة الإيبينفرين ، شكل رقم (٦-١) .

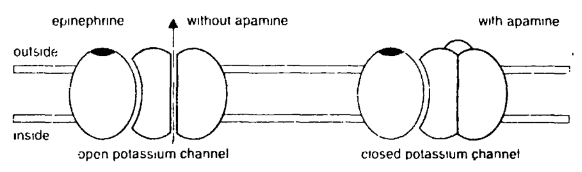
$CH_2-CH-NH_2$ / COOH / N NH (Histidine) الهستادين → Decarboxylase / $-CO_2$ → $CH_2CH_2NH_2$ / N NH (Histamine) الستامين

CHOH $CH_2.NH_2$ / HO / HO — Noradrenaline (Norepinephrine)

$CH_2.CH_2.NH_2$ / HO — Dopamine

ولطالما يعمل الإيبينفرين كهرمون ضاغط وعليه فسده يعنـــي أن الكـــائن سيتفاعل بنشاط أقل أمام الخطر كذلك يوقف أبامين فعل العديد من النـــاقلات العصبية الأخرى بالخلايا العصبية الحيوانية للفقريات و اللافقاريات .





شكل رقم (٢٠) : الفعل السام للابامين (Apaminc) على مستقبل الإيبينفرين و الذى يسد بتخصص قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الإيبينفرين وفى حاله السد فإن التأثير الطبيعى للايبينفرين والفاتح لقنوات البوتاسيوم يخمد

كذلك فحمض الكاينيك ومركب ٦- هيدروكســـى دوبـــامين و مركـــب ٦,٥-داى هيدروكسى تريبتامين تستوجب إنتباه خـــاص ، فتعـــاطى حمـــض الكاينيك على المدى الطويل وكذلك المواد الغريبة من الجلوتامات وبكميـــات غير فسيولوجية تسبب أمراض عصبية خاصة (neuropathy) فالجلوتامات ناقل للنقل المثير الهائج للتفرعات الشجيرية بأجســـام الخلايـــا ولكـــن التعـــاطى الخارجي للجلوتامات يؤدى لحاله لا إستقطاب على المدى الطويل لجزء كبـير من الخلية العصبية .

وهذا الحمل يتبع بالموت الموضعى(تتكرز) فالتعاطى الخارجى لهذه المـواد يعتقد على وجهه الخصوص بأنه يؤثر على خلايـا مسـتقبلات الجلوتامـات فجلوتامات الصوديوم تستخدم كمادة معطية للنكه بالطعام (Flavoring) ويعتقـد أنها تسبب التشوه المسمى (Chinese restaurant syndrome) والممـيز بحـروق ووخز (Tingling) فى الوجه والرقبة والجزء العلوى مـن الجسـم و كذلـك الببتيدات داخلية المنشأ (Endogenous peptides) و الموجودة فى الخلايا العصبية أو تتضمنها الوظيفة العصبية و التى تعمل كناقلات كلاسيكية تؤثـر مباشـرة على الجهاز العصبي المركزى .

ويكون تأثير الهرمونات النخامية (Pituitary displayed Hormone) علـى السلوك هو أول اكتشف في الحيوانات (hypo physecclonized) والتـى تؤدى لظهور اضطرابات سلوكية لا يمكن عكسها بالمعاملة الهرمونيه .

أظهرت الدراسات الخاصة بعلاقة التركيب بالنشاط مشاركة بين الفعـل الكلاسيكي للاندوكرين والفعل المركزي لهذه الهرمونات فأجراء قليلـة مـن الجزيء تكون مجردة من التأثيرات الاندوكرينيه وتظهر كأن لـها تـأثيرات خاصة على وظائف الجهاز العصبي المركـزي و هـذه الجزيئـات تسـمى بالببتيدات العصبية مثل الببتبديدات الخماسية ذات التأثير المماثل للحشـيش (opiate) والمسماة بالإندورفينات (Endorphins) .

وينفرد من تحت سرير المخ :تحت المـهاد (Hypothalamic) عوامـل وهرمونات الغدة النخامية تولد ببتيدات عصبيه و التى توجد أيضا بمسـاحات من المخ أكثر من الموجودة فى تحت سرير المخ وتتصل مع أنظمـه النقـل المختلفة . فالهرمونات و أجزائها يمكنها أن تلعب أيضا دور وظيفـى مثـل الهرمونات العصبية فتشبه الناقلات العصبية ويمكنها أن تؤثـر علـى النقـل الشبكى المركزى والسلوك التعاقبى ومن هنا يمكن التوقـع بأكتشـاف مـواد غربية جديده و التى لها تأثيرات سامة على أنظمة الببتيدايرجيـك (Peptide ergic) .

٣-أمراض التفرعات الشجيرية:الشبكية: (Synaptopathics) :

يتأثر النقل العصبى بالعديد من المواد الكيميائية وبدون الفهم الغير متأنى فإن سلامة الخلايا تكون بدون معنى ومهدده . والعمليات الحيوية فى الشبك العصبية و التى تؤثر فيها المواد الغريبة كالكيماويات والسموم و الملوثات البيئية هى :

. التخليق الحيوى وتمثيل الناقل .
. النقل المحورى وأنفراد الناقل من الحبيبات المخزنه له
. النقل النبضى للمستقبل (Receptor- signal transmission)
. التداخل للناقل مع المستقبل
. أخذ و تمثيل الناقل

وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هذا الصدد أن ثلث سموم ألفان و خمسمائة نوع من الثعابين سامة ، وسم الثعبان هذا (Snake venom) له وظيفتين نتيجة اختلاف التركيب الكيميائى للسم نفسه فيؤدى لشلل الفريسة ثم بدء عمليات الهضم لاحتوائه على إنزيمات تحلل البروتين ومكونات الغشاء الخلوى مؤديه لموت موضعى (تنكرز) فى الأنسجة وتجلط الدم أما الشلل فيكون بسبب مهاجمه السم لغشاء العصب و/ أو العضلات الهيكلية فغالبا ما يكون الأتصال العصبى العضلى هو هدفه .

كما أن بعض سموم الثعابين تهاجم الناقلات العصبية الكولينية (Cholinergic neuro muscular transmission) وتبعا لطريقه فعل سموم الثعابين يمكن تميز خمسه أنواع من التوكسينات السامة للثعابين (Venom toxins) وهى:

١- مضادات غير تنافسيه (Non competitive antagonists) :

وهى توكسينات تؤدى للشلل وترتبط ارتباطا غير عكسيا بمستقبل الأسيتيل كولين بدون ما تسبب أى نشاط حيوى . وعاده ما تموت الفريسة (prey) حيث لا تقوم العضلات التنفسية بوظيفتها .

٢- توكسينات تنشط أو تزيد إنفراد الأسيتيل كولين :

فخلية العضلة تحث وتنبه بقوة حتى أنها لا يمكن وأن تتفاعل مع منبه العصب وتكون النتيجة هى تقلص وشد (Spasm) أو استرخاء للعصب .

٣- توكسينات تثبط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز:

ويوجد هذا النوع من التوكسينات متحدا عاده مع النوع الثانى .

٤ -توكسينات غير معروف طريقه فعلها :
ولكنها مسئوله عن تخريب الجلد و النسيج الضام أو العضلات الهيكليـــة فهي مشابهه للميوتوكسينات (Myotoxins)

٥ - توكسينات خلوية و قلبية (Cyto & Cardo toxins) :
فهى تمنع نظام إزالة تعديل الأغشـية (deregulate) لعديـد مـن الخلايـا بواسطة تخريبهم أو بالتداخل مع نقل المواد أو نقل النبضات عبر الغشاء .
وتعد سميه مركب ٦- هيدروكسى دوبامين معنوية حيث يؤخـذ هـذا الأمين فى النهايات المحورية النورأدرينالية (النورأدرينال ايرجيـك Nor adrenalergic) شـكل رقـم (٦-٢) و الدوبامينيـة : الدوبـامين ايرجيـك (Dopaminergic) حيث يعطى المركـب شـقوق أكسـيجينية خـلال دورة الاختزال وهذه تغير طبيعة شكل المادة كمـادة كيماويـة قاطعـه للعصـب السمبثاوى (Sympathectomy) و التى غالبا ما تستخدم كنموذج للسمية العصبية بحيوانات التجريب .
فالتخريب الحادث فى الشبك البعيد (Post synaptic) بواسـطة حمـض الكاينيك (Kainic acid) والجلوتامات وكذلـك مونـو صوديـوم جلوتامـات المضافة لأغذيه الأطفال لإعطائها النكه (Flavoring) تتـورط فـى حـدوث التشوه بالأشخاص البالغين (Chinese restaurant syndrome).
والمضادات الحيوية من النوع هالو ألكيل أمين (Halo alkyl amine) مثـل فينوكسي بنزامين يمكنها ألكله (Alkylate) المستقبل ألفا وهو ما يسبب تـأثير مثبط على المدى الطويل شكل رقم (٦-٢) و الذى يشير بأن الألكله للمسـتقبل تتم مسبوقة بتداخل أو تفاعل عكسى .
كذلك توكسين البوتيولنيـم (Botulinum) والمخلـق بفطـر *Clostridium botulinum* والمؤدى لشلل عضلى نتيجة تثبيط إنفراد الأسـيتيل كوليـن مـن نهايات العصب المحرك .
أما السم التوكسينى لعنكبوت الأرمله السـوداء (Black widow) فيحـث (prompt) وبأعلى قوة لإنفراد الأسيتيل كولين من مخازنـه الحبيبيـة مسـببا تقلصات وشلل .

phenoxybenzamine

competitive phase of the interaction of ethyleneimine ion with the α-receptor

alkylation of the receptor

شكل رقم (٢١) : ألكلة الفينوكسى بنزامين للمستقبل الفا-أدرينال إيرجيك

أما هيدريد البورون السام (Boron hydride) والمؤثر على النقل العصبى حيث يقلل النور ايبينفرين والسيروتونين .

أما ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disulfide) فيقلل من النور ايبينفرين ويزيد مستوى الدوبامين فى حين ان مركب الددت (DDT) والديلدرين يقلل الاستيل كولين والنور ايبينفرين أما المنجنيز فيقلل السيروتونين والنورايبينفرين و الدوبامين .

dopamine

norepinephrine

epinephrine

DDT

Aldrin $\xrightarrow[O_2]{NADPH}$ Dieldrin

Oxirane ring system

الباب السابع

السموم و الملوثات البيئية المسببة لانحلال ذيول الخلايا العصبية

السموم و الملوثات البيئية المسببة لإنحلال ذيول الخلايا العصبية الطرفية

(Peripheral Axonopathies)

يلى إنحلال وفقد المبيلين إنحـــلال ذيـــول الخليـــة (Axonopthics) و الناشيء عن التعرض الحاد المزمن لمركب : ترای أورثو كريزل فوســـفات (Tri-O- Cresol Phosphate . TOCP)
وغالبيه السموم الفوسفورية العضوية كالمبيدات الفوسفورية العضويـــة و التى قد تتأخر بها أعراض التسمم لأسبوع ولكن زيادة الجرعـــة تقصـــر فترة تأخير ظهور الأعراض حيث تظهر مناطق منتفخة بذيـــل أمـــا التلـــف الكيميائى قد لا يكون بذيل الخلية ولكن بجسم الخليـــة (Perkaryon : Soma) أو لضمور يلى تلف الوصلات العصبية .

ومن أمثلة المركبات والكيماويات والسموم المؤدية لإنحلال ذيول الخلايـــا العصبية الطرفية ما يلى :

١- الكحولات (Alcohols) :
فالتسمم المزمن بالكحول الإيثيلي أو نقص الثيـــامين يـــؤدى لإلتـــهاب الأعصاب الطرفية وإنحلال ذيول الخلايا العصبية الحركية من الجزء الســفلى من العصب ، بينما تظل خلايا شـــوان ســليمة فالمكـــان الأول لإضطـــراب العمليات الحيوية جسم الخلية (وربما لا يكون ذيل الخلية) و يلى ذلك فشـــل التوصيل خلال الذيل .

٢- أكريلاميد (Acrylamide) :
حيث يمتص بجلد العاملين فى الصناعـــة أو بالأستنشـــاق أو بـــالبلع فيسبب التهاب الأعصاب الطرفية . التعرض المزمـــن لـــه يـــؤدى بجـــانب الالتهاب إلى تغير فى إحساس الأطراف وضعف وإختلال الخطـــوة (Ataxia) حيث تتأثر ذيول الخلايا الحسية و الحركية وربما يعاق التوصيل •

٣-برومو فينيل أسيتيل يوريا (Bromophenyl acetyl urea) :

يؤدى لتلف الألياف الحسية و الحركية . فالتعرض لجرعتين عن طريق الفم يؤدى لموت إرتجافى لحدوث تغيرات فى ذيول الخلايا الطويلة والكبيرة فى الطرفين الخلفيين مع التقدم التدريجى للطرفين الأماميين ثم الجهاز العصبى المركزى .

٤- ثانى كبريتيد الكربون (Carbon disul fide) :

يؤدى التعرض لثاني كبريتيد الكربون إلي إلتهاب الأعصاب و أعاقة الإحساس كما بالثيامين لذا يستجيب العلاج به وإرتعاش (Tremor) وضعف الأطراف مع إضطراب نفسى (Psychosis) كذلك تحدث إصابة لخلايا بيركنج (Perking) والمخيخ (Cerebellum) وكذلك (Corpora striata) . كما يحدث فقدان لخلايا القرن الأمامى بالحبل الشوكى ، علاوة على تأثر ذيول الخلايا أكثر من غلاف الميلين مع نقص سرعة التوصيل (Nerve conduction) بالأعصاب الحركية .

أيضا تحدث زيادة فى عدد الخيوط العصبية (Neurofilaments) وأرتباط كميه كبيرة منه ببروتين الخيوط وقد تكون هى ميانيكية تأثيرها .

وتظهر الأعراض فى صورة مرض كوريا (حركات لا أراديه) مع أعراض نفسية سلوكية كالإنطلاق من المحظورات والخروج عن الواقع (Release from normal habits) ونشاط عدوانى (Aggression) وعزلة .

٥- هكسانيديون (Hexanedione)

كالهكسان العادى و الميثيل بيوتيل كينون وكلاهما مذيبات تسبب أمراض عصبية تظهر فى صورة إنتفاخات كبيرة فى ذيول الخلايا العصبية بالألياف الحركية و العصبية وذيول خلايا المسارات العصبية الصاعدة والهابطة بالحبل الشوكى :

فالتعرض للجرعات الصغيرة : يؤثر على الخلايا الطرفية

والتعرض للجرعات الكبيرة : يؤدى لتلف المسارات العصبية بالحبل الشوكى .

أما التعرض المزمن : فيؤدى لتلف مناطق بقاع المخ مع إنتفاخ بذيول الخلايا على الخيوط العصبية ويستدق غلاف الميلين قبل مرحلة الشلل بأيام . أما تلف ذيول الخلايا فيبدأ من نهايات الأعصاب الطرفية حتى يصل لجسم الخلايا فى الجذور البطينية و الظهرية .

٦- السموم الفوسفورية العضوية (Organo Phosphorus poisons) :

EPN

O-Ethyl-O-p-nitrophenyl phenylphosphorothioate

DEF

S.S.S-Tributyl phosphorotrithioate

ويظهر لها دور كبير فى التسمم العصبى المتـــأخر (Delayed Neurotoxicity) فينتشر شلل الفرنجيل (Jin ger jakr) . ويعد الإنسان والقطط والدجاج حساسة لهذه المركبات وتكون الحيوانات البالغة أشد حساسية عن مثيلتها الصغـــيرة . كما أنها تعمل كمضادات لأنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterse) فتثبطـة . فعلى سبيل المثال يؤدى مركب الليبتوفـــوس (Lepophos) ومركـــب (DFP) إلى تسمم عصبى متأخر نموذجى . أما مركـــب البـــاراثيون و المـــالاثيون فهدفهما الأول ذيول الخلايا سواء بالأعصاب الطرفية أو مسارات الأعصـــاب الطويلة الصاعدة والهابطة بالحبل الشوكى ولكنه لا يمكـــن منـــع التسـممم أو علاجـــة بالثيـــامين . ويلاحـــظ أن التحـــول الحيـــوى للبـــارثيوان إلـــــى باراكسون (Paraxone) وهنا تزداد مناهضته للأنزيم أكثر .

Parathion $\xrightarrow{NADPH}$ Paraoxon

الباب الثامن

السموم والملوثات البيئية المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

السموم و الملوثات البيئية

المؤثرة على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب الحركية

تعد تجاويف الوصلات العصبية الشبكية : الشق الشبكي (Synaptic cleft) ونهايات ذيول الخلايا المغطاة بالميلين والمصممة لكى تستجيب للموصلات الكيميائية فهذا التجويف بين العصب الحركى ونهاية العضلة (Muscle end plate) تكون مفتوحة لمواد لها القدرة على الإنتشار خلال الشعيرات الدموية للعضلات الارداية .

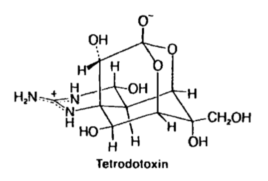
ومن أمثلة هذه السموم و الملوثات البيئية ما يلي :

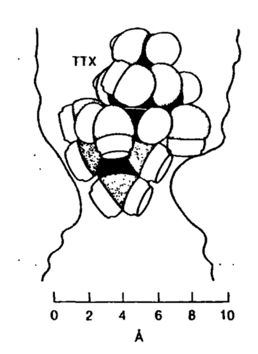
١-تترا دوكسين (Tetrado toxine) :

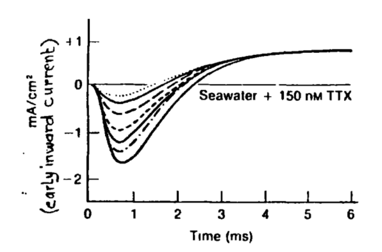
تقوم بإعاقة أو سد قنوات الصوديوم بطول ذيل الخلية فتمنع مرور فرق الجهد الناتج عن تناول الصوديوم و البوتاسيوم فيستمر البوتاسيوم فى الخروج فيحدث شلل بالعضلات الإرادية الهيكلية كما تتأثر الأعصاب الحسية ، شكل رقم (٨-١) و ذلك نتيجة وجود موائمة عالية بين التركيب البنائي والفراغي لجزيئ التترادو توكسين و الإنطباق علي قناة الصوديوم .

٢-باترا كوتوكسين (Batrachotoxine) :

وهو إستيرويد سام يوجد بجلد الضفادع بأمريكا الشمالية ، ويؤدى لزيادة نفاذية غشاء الخلية لأيونات الصوديوم فى الحالة المستقرة مما يحول الكهربية الموجبة الى كهربية سالبة ولهذا ففى غياب الصوديوم لا يكون له تأثير على العصب .







شكل رقم (٨-١) : التركيب الجزيئي للتترادوتوكسين (TTX) وموائمة التركيب البنائي والفراغي للإنطباق علي قناة الصوديوم

٣-ساكسي توكسين (Saxitoxine) :

سم طبيعى يستخرج من السوطيات : توكسين سوطى *Gomy laulax* فعنـد تغذية المحار للبلانكتون المحتوي على هذه السوطيات فإن المحـــار يصبــح سام للإنسان و أيضا عن طريق تبادل الصوديوم والبوتاسيوم .

٤- بوتيولنيم (Botulinm) :

يوقف الحركة بصفة مستديمة حيث يؤدى لمنع إفراز الأســيتيل كوليــن فمن المعروف أنه عند وصول السيال العصبى (Depolarizing action) لنهايـــة الذيل يفرز الأسيتيل كولين فيسبب جهد كهربى فى الناحيـــة العضليـــة بيــن الوصلة العصبية و العضلية فإذا كان الجهد الكهربى كافى تبـــدأ الحركــات العضلية ، كذلك يؤدى البوتيولنيم لحدوث تحلل كروماتينى (Chromatolysis) .

كما لوحظ زيادة فى مستوى حمض الريبونيوكليك يتبعـــه زيـــادة فـــى مستوى حمض الريبونيوكليـــك الريبوســومى . والرمـــوز البنائيـــة التاليـــة لتوكسينات أخري سامة .

aconitine

grayanotoxin I

veratridine

٥- الرصاص (Lead) :

بجانب تأثيرة السابق على نهايات الأعصاب الطرفية و التى تكـــون فـــى صورة إرتشاح مخى : تورم القشرة المخية ونزع أو إعاقة تخليق الميليـــن . وكذلك موت الخلايا الهرمية وتغيرات فى خلايا شوان وضمـــور المحـــاور العصبية فيوجد له فعل مباشر على النقل الشبكى فينشط الجهد على الوصلـــة العصبية العضلية عن طريق إعاقة ما قبلها . كذلك يتنافس الرصـــاص مـــع الكالسيوم ليعوق إفراز الأسيتيل كولين حيث يعمل الكالسيوم كعامل مســـاعد فى إفرازه .

٦- الددت (DDT) :

بجانب تأثير مركب الـــددت ومشـــابهاته و مماكناتـــه الســـابقه علـــى :

أ-النقل المحورى (Axons trnsmission) : و تأثيرة الغير متساوى علـــى كـــل المحاور فتأثيرة أقل على المحاور الحركية (Motor axons) للخليـــة العصبيـــة المحركة للعضلات و تأثيرة الأقوى يكون على محاور الأعصاب الحســـية و التى ترسل النبضات .

ب- الإثارةالعالية (High excitation): و المتمثلة فـــى رجفـــات (Tremoring) و التى تنتهى بالشلل و المؤدى للموت و الذى يظهر ذلك فى طـــور الأرتفـــاع (Rizing phase) ثم طور الأنخفاض (Falling phase) فتنتقل للبوابـــات الخاصـــة بالصوديوم أو تفتح بوابات البوتاسيوم فتح غير كافى وهنا تحـــدث ثـــلاث عوامل أيونيه لفعل الجهد و هي زيادة نفاذية أيونات الصوديـــوم و المؤديـــة لنقل تيار الصوديوم لفتح بواباته و التى تظهر فى طور الأرتفاع فـــى جـــهد الفعل و زيادة متتالية فى نفاذية أيونات الكالسيوم و الذى يتلازم مع الخطـــوة التالية و عدم نشاط الصوديوم فتقف نفاذيتة لفعل بوابة الصوديوم لنقص جـــهد الفعل وهنا لا يمكن للمحور أن يستعيد طور الراحة و بالتالى يثار مرة أخرى فنجدة أيضا يؤثر على الوصلة العصبية العضلية للأعصاب المحركة مســـببا إثارة متكررة (Repetitive excitation) الوصلـــة الحركيـــة النهائيـــة : إتصـــال العصب بالعضلة من خلال تغير متكرر للكهربية لنهاية العصب الذى يســـبق الوصلة العصبية و هو ما يؤدى لعدم توافق حركى وضعف العضلات كذلـــك يحدث فقد فى خلايا بيركنج (Perking) والوحدات العصبية بنـــواة (Dentata).

الباب التاسع

انتقال السيال العصبي
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه

انتقال السيال العصبي
والسموم و الملوثات البيئية المؤثرة عليه
(Transmission nerve impulses)

تغطى الألياف العصبية (Nerve fibers) بغلاف ليبوبروتينـــي (Lipoprotein) حيث تكون السوائل داخلة وخارجة متساوية الأسموزية (Isotonic) ومع ذلك لا تختلف المكونات داخله عن خارجه نتيجـــة الجـــهد الغشـــائي (Potential membrane) .

وتجرى تجارب التنبيه الكهربي في صورة جهد فعـــل (Action potential) حيث تلعب الشبك العصبية كمقوم (Rectifiers) لتعديل التيـــار والتـــأكد مـــن سريانه فى اتجاه واحد حيث تكون قيمته بمقدمـــة الخليـــة فـــى حـــدود ٥٠ ملليفولت (أكثر كهروسالبية) عن مؤخرتها .

ومهما كان النقص فى جهد الخلية وهو ما يحدث أثناء التنبيه الكـــهربى فيصل إلى ١٠ ملليفولت وينتقل عبر الشق (الكعبرة) التشـــابكية (Synaptic cleft) وهى شق بأتساع ٣٠ - ٥٠ نانوميتر مملوء بمادة كالجيل لها شـــحنة كهربية عالية جداً فلا تمر خلالها أشاره كهربية إلا بعد إنفراد جزيئـــات لـــها طابع خاص وهى جزيئات الأســـيتيل كوليـــن كوســـيط كيميـــائى نـــاقل (Transmission chemical mediator) عبر مرور النبضة و ذلك من مســـاحات أو حويصلات تخزينه (Vesicles) على جـــانبى مقدمـــة الشـــبك (Pre-synaptic) وتسمى جزيئات الأسيتيل كولين بـــالموصل العصبـــى (Neuro Transimitter) تقوم بتوصيل المعلومات كيميائيا مـــع مواقـــع عاليـــة التخصـــص تســـمى بالمستقبلات (Receptors) ، شكل رقم (٩-١) و بارتباط النـــاقل والمســـتقبل فأنه يسبب إقلاق و إضطرابات (perturbations) بتفاعلات مباشرة بينما لـــها دورها فى تغيير نشاط الأنزيم الذى يولد أو يثبط النبضات الكهربية و أحـــدى هذه التفاعلات تتضمن نيو كليوتيد حلقى و هو أدينوســـين مونـــو فوســـفات الحلقى (Cyclic Adenosine Mono Phosphate :c AMP) فيزداد معدل تخليقه مـــن جزيئات الأدينوسين تراى فوسفات (Adenosine Tri Phosphate : ATP) وعليه

فأى تغيير بمستوى النيو كليوتيد الحلقى يؤدى بدوره لتغير فى نشـــاط عــدة إنزيمات تتوسط العديد من التغيرات فى الناقل العصبى فعلى سبيل المثال :

يعتمد نشاط إنزيم الكينيز البروتينى فى المــخ (Protein Kinase) علــى وجود النيوكليوتيد الحلقى (c AMP) والذى يغير من معدل الفسفره بأســتخدام الأدينوسين تراى فوسفات (ATP) كمادة تفاعل أساسية لـــه وتكــون نواتــج الفسفره لإنزيم البروتين كينيز هى إنزيمات نشاطها يؤثـــر علـــى تفــاعلات أخرى تتغير بدورها .

وكما سبق تنتقل النبضـــات العصبيـــة (Transmission nerve impulses) خلال الشق التشابكى بمساعدة الناقل الكيميائى الوسيط و الذى يفــرز خـــلال الغشاء القبل شبكى فى مواقع الشبك الكولونية (Cholinergic) فى حين ينقـــل الناقل الكيميائى الوسيط نور أدرينالين (Nor –adrinaline) النبضات العصبيـة بالشبك الأدرينالينية (Adrenalergic) .

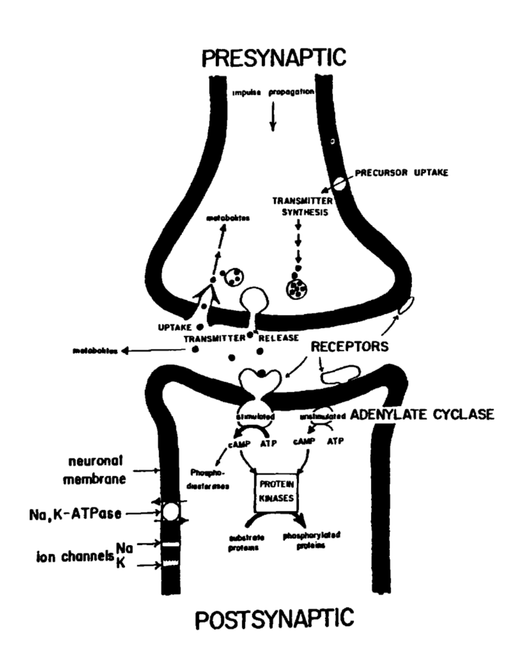
Norepinephrine

acetylcholine

(Nor-adrinaline) نور–أدرينالين **(Acetyl Choline) أسيتيل كولين**

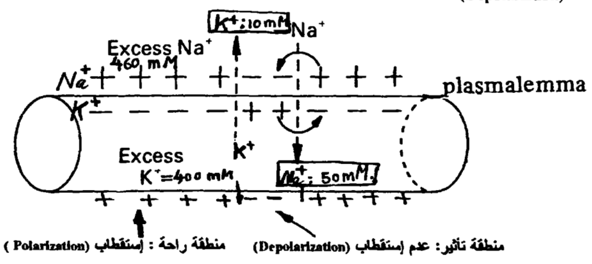
فأثناء طور الراحة للعصب (Resting phase) يكون غشاء الليفـــة العصبية : الصفيحة العصبية (Neural lamella) مستقطب كـــهربياً (Polarized) شكل رقم (٩–٢) ، وهو ما يرجع للتغيرات الحادثة بالليفة العصبية و التـــى تؤدى بدورها لإختلاف فى درجة النفاذية الأختياريـــة (Selective penetration) لأيونات الصوديوم (Na) والبوتاسيوم (K) و التى تحول دون نفاذ أيونـات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح تركيزها أعلـــى مـــن أيونـــات الصوديـــوم الموجودة بخارج الغشاء أو يحول دون نفاذ أيونات الصوديوم الموجبة لداخل

الغشاء فيصبح تركيزها داخل أعلى من البوتاسيوم وهو ما يســـــمى بالجـــهد الكهربى اللازم لتوحيد أستقطابية الغشاء ولهذا يسمى أيضا بالجهد الغشـــائى : أو جهد السكون (Rest potential)



شكل رقم (٩-١) :موديل تخطيطى للشبك حيث الطرف القريب والبعيد للتفرع الشجيرى والمواقع البيوكيمائية

وعند حدوث إثارة (كتنبيه عصبى أو أنقباض عضلى) بمكان ما على سطح غشاء الليفة كأضطراب موضعى فإن ذلك يفقد المكان قدرته الأختيارية فيحدث تغيير أولى فى النفاذية فيسمح بزيادة نفاذية أيونات الصوديوم الموجبة بالدخول بدرجة كبيرة جداً (٥٠٠ ضعف) مستوى أيونات البوتاسيوم داخل الليفة العصبية بموضع التنبيه فيرتفع بذلك الجهد نتيجة أختلاف توزيع أيونى الصوديوم والبوتاسيوم ويبلغ الجهد ٨٠ - ١٠٠ ملليفولت معطياً بذلك مظهر أو طور الأرتفاع (Rizing phase) ومن ثم يصبح بذلك السطح الداخلى لليفة العصبية موجب الشحنة وهنا تزداد نفاذية الغشاء أكثر وتنفذ وتخرج أيونات البوتاسيوم خارج الغشاء فيصبح الجهد الخارجى لهذه المنطقة المثارة أكثر كهروسالبية (more electronegative) عن الجهد الداخلى لها أى تحدث حالة أنعكاس لحالة الأستقطاب الغشائى ويصبح الغشاء غير مستقطب (Depolariztion) .



شكل رقم (٩-٢) : إثارة الليفة العصبية (أستقطاب) وفقد الإثارة (اللاأستقطاب) .

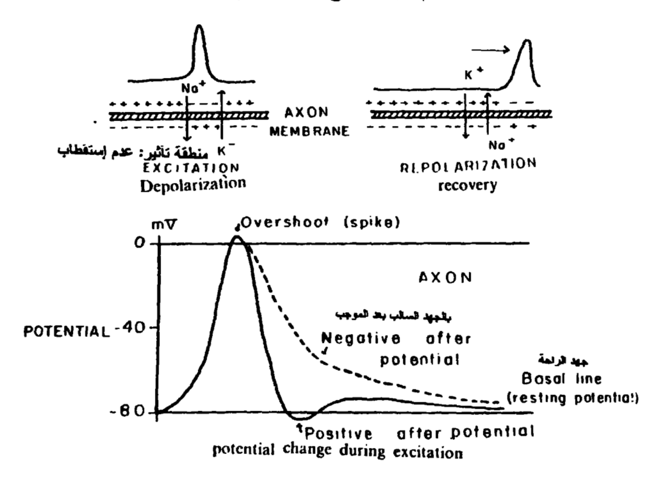
وهنا تصبح قنوات أيونات الكالسيوم (Ca- canals) بالغشاء وتدخله وبالتالي تعمل زيادة أيونات الكالسيوم على هجرة حويصلات الشبكة فتهاجر ويندمج مع الغشاء فينفرد الناقل ويتحرك ويصل للطرف البعد شبكي ويتفاعل مع البروتين المتخصص بالمستقبل ويرتبط بذلك الناقل العصبي مع مستقبله مما يؤدى لفتح بوابات الأيون مسبباً للإثارة (Depolarization Excitation) أو تثبيطها (Hyper polarization = Inhibition) •

وهذا الاضطراب في الغشاء (والمصحوب بزيادة تفاديته وكذلك التغير الكهروكيميائى نتيجة الجهد الموجب في قوته ومداه على غشاء الليفة الغير مستقطب) يعد مؤثر جديد للمناطق المجاورة (Propagation) على طول غشاء ليفة المحور العصبي أو على طول غشاء الخلية العضلية فيتكرر ما حدث في صورة موجات كهربية متعاقبة تلقائية بطول غشاء الليفة أو ما يسمى بالسيال أو الإيعاز العصبي (Impulses) لانعكاس الاستقطاب حتى تصل للتفرعات الطرفية (Terminal borsation) بنهاية محور الخلية والمنتفخ بشكل بصيلة (Bulbous) والقريب من الزوائد الشجرية لخلية أخرى مجاورة وهذا التقارب يؤدى عمل وظيفي لخليتين عصبيتين متجاورتين تتقارب أغشية تفرعاتها فيتكون بينهما شق تشابكي •

وتحتوى النهاية البصيلية على حويصلات شبكية (Synaptic vesicles) تحتوى على الناقل الكيميائي الوسيط العصبي (Nneuro Chemical Transmitter) مخزن بها وعند مرور السيال العصبي من التفرعات الطرفية بنهاية المحور لينتقل للتفرعات الشجيرية للخلية الأخرى ليبث فيها السيال العصبي المنتقل في أتجاه واحد فيحدث جهد فعلى أخر ينتقل للخلية العصبية المجاورة أو تحدث الاستجابة إذا ما كان انتقاله ليتحد مع المستقبل الخاص به بأعضاء مختلفة للقيام بعمل معين •

وبعد مرور السيال يبدأ الغشاء في العودة لحالته الطبيعية بحدوث أعادة توازن مرة أخرى فيضخ محور الليفة أيونات الصوديوم مرة أخرى لخارج الغشاء ليحافظ على تركيز الصوديوم منخفض داخل الغشاء ومرتفع خارج الغشاء فينخفض الجهد ويعطى مرة أخرى مظهر الانخفاض حتى وصول الجهد لمستوى الراحة ثم ينخفض مرة أخرى قليلاً لانخفاض نفاذية الصوديوم العالية ويعرف بالمظهر الموجب (Positive phase) ثم يرتفع قليلاً وتعرف

بالجهد السالب بعد الموجب (Negative After Potential : NAP) و الـــذى يســـتمر لفترة ثم يعود لحالته الطبيعية بالنهاية وتظهر حالة عدم الأســـتقطاب نتيجــة إختلاف قوة ونوع الشحنة الكهربية الكامنة خارج وداخـــل المحـــور نتيجــة التبادل الأيونى بصورة منحيات (Peaks) فكلما زادت قوة المنبه زادت فـــترة عدم الأستقطاب و كلما زادت تتابع فقد الأستقطاب كلما زاد أرتفاع المنحنى (لإرتفاع تركيز الصوديوم داخل غشاء الليفة عن خارجـــها) وينتقـــل التيـــار للمنطقة المجاورة مما يؤدى لتوليد تيار منحدر فى تركـــيزه (Conc. Gradient) والمسمى بالجهد الفعلى أو الموجب أو جهد العمل و بأرتفاعه تتدريجياً يـــزداد دخول أيونات الصوديوم الموجبة عبر الغشاء لداخل الليفة فتصبـــح موجبـــة بينما تبدأ أيونات البوتاسيوم فى الخروج فيحدث عدم الأستقطاب وهكذا ٠



شكل رقم (٩-٣) : التغيرات في فرق الجهد بغشاء ليفة عصبية أثناء مرور السيال بالعصب ٠

ونقط الإلتقاء التشابكى بالثدييات تستخدم النورأدرينالين أو النورإبينفرين لنقـــل السيال كناقلات كيميائية وسيطة لـــذا تســـمى بمواقـــع النقـــل الأدرينـــالينى (Adrenalergic) ، بينما مثيلها فى الحشرات تستخدم الأســـيتيل كوليـــن لنقـــل السيال العصبى وتسمى بمواقع النقل الكولينى (Cholinergic) حيث يقوم النـــاقل بتبيه الجانب البعيد (post synaptic) وبعد أداء وظيفته فى النقل مباشرة يتـــم التخلص منه بتحليله مائيا وبملامسة أنزيم الأسيتيل كولين أســـتيريز (Alcetyl Cholinesterase) الموجود بالجانب القريب (Pre -synaptic site) .

وكما سبق فأن التغير الحادث فى النفاذية الأختيارية تكون بدورها نتيجـــة تنشيط الأنزيم حيث يلعب التركيز العالى من إنزيم ATP- ase دوره الفعـــــال بالأنسجة العصبية لحفظ مستوى تركيز أيونات الصوديوم والبوتاسيوم داخـــــل الخلايا بالأنسجة المتعادلة و الذى يتغير بـــــإنعدام القطبيـــة أو لأن الأســـيتيل كولين يلعب هو الأخر دوره ويشترك فى سلسة أحداث مؤدية لتغيرات تحـــدث فى نفاذية الغشاء حيث أنه بأستثناء طور الراحة يكون الأستيل كولين مخـــزن (ممسوك) بالحويصلات ولكن عن التعرض لمؤثر خارجى ينفرد وينطلق فقط عند الأثارة ويؤثر على المستقبل البروتينى لإنزيم الكولين فيحـــدث أنســـياب لأيونات الكالسيوم (Ca) و التى تتفاعل مع الفوسفو جليســـريدات بالغشـــاء المغلف للمحور مسببة إرتفاع فى نفاذية الصوديوم والبوتاسيوم فيسبب حركـــة تيار جديد يؤثر على نقط الألتقاء المجاورة حيث ينطلق الأستيل كوليـــن مـــن الجهاز العصبى المركزى ومناطق الأتصال العصبى العضلى والعقد العصبية وجميع الألياف البعد عقدية (Post ganglionic) بالجـــــهاز البـــارا ســـمبثاوى وبعض السمبثاوى وبالعودة لطور الراحة يكون التحلل المائى لإنزيم الكوليـــن أستيريز مكونا قاعدة الكولين والأستيات :

$$(CH_3)_3N^+\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}O\text{-}CO\text{-}CH_3 \xrightarrow{\text{تحليل مائى}}$$

(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

$$(CH_3)_3N^+\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}OH \quad + \quad HO\text{-}CO\text{-}CH_3$$

(Choline base : Ch.B.) قاعدة الكولين — أسيتات

وبعوده الغشاء لحالته الاصليه (مستوى تركيزى الصوديوم والبوتاسيوم) كذلك يعاد تخليق الأسيتيل كولين من خلال عمليه أستله (Acetylation) لقاعدة الكولين وفى وجود المرافق الإنزيمى كوإنزيم (أ) وبملامسة أنزيم أسيتيل كولين ترانسفريز (Actyl choline transferase) ويخزن بصورة غير نشطة ويؤكد ذلك وجود الإنزيم بمحاور الخلايا العصبية بصرف النظر عن نوعيه الوسيط الكيميائى الناقل . وعليه فعمليه نقل السيال (التوصيل : الإيعاز) العصبى تكون بطريقتين تبعا للمكان المنقول فيه :

أ- نقل محورى كهربى (Axonic transmission) :

حيث ينتقل السيال عن طريق المحاور العصبية لنقط الالتقاء الشبكى مع خليه عصبيه أو وصله حسيه عصبيه أخرى أو عضله أو غده .

ب- نقل شبكى: كيميائى (Synaptic transmission) :

حيث ينتقل السيال عن طريق الشبك العصبية بين خليتين عصبيتين بناقلات كيميائية كالاسيتيل كولين والنورأدرينالين والتى تعمل على تنظيم وتعظيم التأثير بالأعصاب أو الألياف المجاورة والشكل التالى رقم (٩-٤) يوضح أنظمة النقل الرئيسية للجهاز السمبثاوى والبارا سمبثاوى الطرفى الحركى، شكل رقم (٩-٥) .

Nicotine (β-form)

Eserine (physostigmine)

Prostigmine (neostigmine)

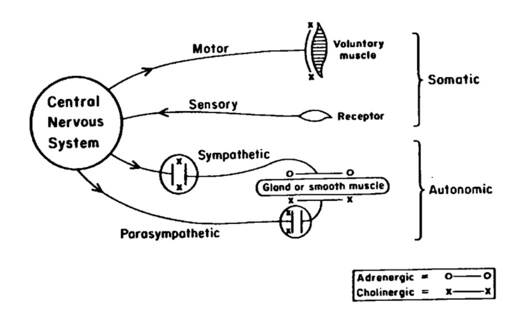
$CH_3C(O)OCH_2CH_2\overset{+}{N}(CH_3)_3$

Acetylcholine

Ll + l-Muscarine

شكل رقم (٩-٤) : التركيب البنائى للمضادات الكولونية : الكولين ايرجيك

والتفاعل بين الناقل العصبى والمستقبل على غشـــاء الطــرف الشـــبكى البعيد (Post- synaptic membrane) يمكن وان يثبط بالمضـــادات (Antagonsts) والمضادات المتخصصة منها تكون قادرة وبوضوح علــــى التداخــل معــها فبعض منها لها بعض درجات المتخصص مثل مستقبلات الاســـيتيل كوليـــن البعد سمبثاوية (Post- sympathetical) الخاصة بالألياف البعد عقديـــة - Post) ganglic) للجهاز الباراسمبثاوى .



شكل رقم (٩-٥) : المواقع الكولونية و الأدرينالية

وطالما أن تأثيرات المسكرينيك تشبه أو تماثل مثيلتها والمنبـــه للجـــهاز العصبى الباراسمبثاوى فأن هذا النوع من مستقبلات الأســـيتيل كوليـــن فـــى الشبك الطرفية الباراسمبثاوية و المسماه بالمســـتقبلات المســـكرينية ويســـمى التأثير التنبيهى لهذه المستقبلات بالتـــاثير المســـكريني (Muscarinic effect) وبالمثل فالتأثيرات المحثة و المنبه لمستقبلات الأسيتيل كولين فى الاتصـــالات العصبية العضلية تشير الى التأثير النيكوتيني (Nicotinic effect) والمســـتقبلات تسمى بالمستقبلات النيكوتينية •

والعقد الباراسمبثاوية و السمبثاوية تظهر وكأنها محتويه على كـــل مـــن المستقبلات المسكرنية و النيكوتينية .

والمستقبلات تكون موجودة فى الشبك بين الألياف القبل والبعـــد عقديـــة فالمستقبلات المسكرنية تنبه الطرف البعد شـــبكى (Post- synaptically) فـــى الخلايا العصبية المحتوية على مركب الدوباين و التى تمثل نمـــوذج للنـــاقل العصبى العقدى ٠

وهناك أيضا مستقبلات تتمركز فى الطرف قبل شـــبكى(Pre synaptically) وتتأثر بإنفراد النواقل العصبية ، فالمستقبلات المختلفة قبـــل وبعـــد الشـــبك تتفاعل بثبات مع الأسيتيل كولين والنورابينفرين على القلب ، شـــكل رقـــم (٩-٦) .

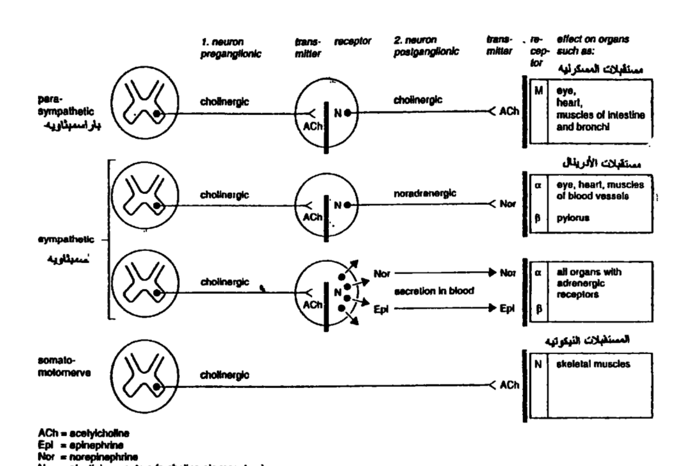
$$CH_3-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\overset{\overset{\displaystyle CH_3}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle CH_3}{|}}{N^+}}-CH_3$$

ACETYLCHOLINE

Epinephrine

Norepinephrine

وينفرد الأسيتيل كولين من العصب الوحشى (Vagus) وله تأثير كرونو تروبيك (Chronotropic effect) على القلب (يقلـــل معـــدل القلـــب) بتنشـــيط المستقبلات المسكرنية بعد العقد وبهذه الطريقة فان مضاد الاسيتيل كولين هى اينو تروبيك (Inotropic) والموجه لنشاط الكرونوتروبيك للنورابيفرين فينفـــرد بالجهاز العصبى السمبثاوى ٠ ويعمل النورابينفرين خلال المستقبلات البعـــد شبكيه (B) والتداخل عند مستوى بعد الشبك يعزى لحقيقة تنشيط المســتقبلات المسكرنية و الكولونية البعد شبكيه (M) و التى تثبط التفاعل البيوكميـــائى و الذى يعقب تنبيه المستقبلات القلبية .

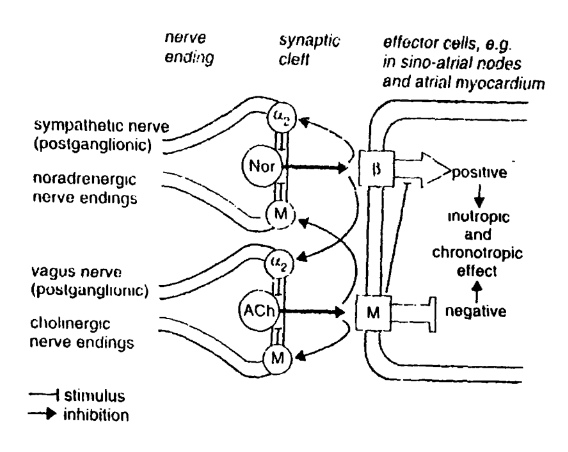


شكل رقم (٩-٦):مسارات العصب الكولونية والنورادرينالية للاجهزة العصبية اللاآرادية السمبثاوية والباراسمبثاوية والحركية:

- شبك الكولين إيرجيك بالعقد الباراسمبثاوية والسمبثاوية : يكون تأثير الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتية وتضاد بموقفات العقد (G. blockers)
- شبك الكولين إيرجيك بنهايات العقد (Post ganglionic) بنهايات الأعصاب الباراسمبثاوية فان المستقبلات المسكرنية لها تأثير مثبط .
- شبك النورأدرينال إيرجيك بنهايات العقد (Post ganglionic) و بنهايات الأعصاب السمبثاوية فان مستقبلات الأدرينال إيرجيك تثبط (تضاد) كما أن هذه المستقبلات تثبط تأثير الإبينفرين والنورإبينفرن المنفرد من نخاع الأدرينال (Adrenal medulla)
- الأعصاب الحركية تكون كولين إيرجيك وتأثير الأستيل كولين يكون على المستقبلات النيكوتينية و التى يمكن أن تثبط العضلات المسترخية كالكورير (Curare) .

وتنشيط المستقبلات (M) السمبثاوية قبل الشبكية بالاسيتيل كولين يثبط إنفراد النورابينفرين في نهايات النورأدرينال ايرجيك كما يثبط الاسيتيل كولين انفراد نفسه (تغذيه رجعيه سالبه) كما بالشكل السابق .

وينفرد النورابينفرين بواسطة تنشيط نهايات العصب النورأدرينال ايرجيك لمستقبلات بيتا – أدرينال ايرجيك على أنسجة القلب ولكن أيضا المستقبل الأدرينال القبل شبكي (a_2) على النورأدرينال ايرجيك و الكولين ايرجيك وربما هذا يثبط إنفراد النورابينفرين نفسه و الأسيتيل كولين .



شكل رقم (٩-٧):التداخل البعد والقبل شبكى للأسيتيل كولين والنورابينفرين مع القلب

جدول رقم (٩-١) : بعض الجزئيات المدروسة كناقلات عصبية أو محورات عصبية (Neuro modulators)

الأمينات	الببتيدات والبروتينات
كاتيكول أمينات:	شبيهه مستقبل الأفيون (Opiate)
دوبامين	بتيا – إندورفين (B- Endorphin)
نور إيبينفرين	إنكيفالين (Enkephalin)
إيبينفرين	فاسوبريسين (Vaso pressin
أمينات متنوعه:	أنجيو تنسين (Angiotensin)
سيروتونين	ثيروتروبين :المطلق للهرمون (Thyrotropin)
أسيتيل كولين	نيوروتنسين (Neuro tensin)
هيستامين	سوماتوستاتين (Somatostin)
أوكتوبامين	Luteinizing Hormone(Releasing: LHRH)
تيرامين	Corticotropin(ACTH)
بيتا- فينيل إيثيل أمين	كولى سيستوكين (Cholecystokinin)
كاموسين (camosin)	Vaso active intestinal polypeptide(VIP)
أحماض أمينيه:	أوكسوتوكنين (Oxotoxin)
جاما – أمينو بيوتريك	جاسترين (Gastrin)
سيستيك	جليوكاجون(Glyo cagon)
جليسن	برولاكتين(Prolactin)
أسبارتيك	إنسيولين (Insulin)
ثايورين	(Follicle stimulating Hormone (FSH)
جلوتاميك	
برولين	

أماكن الفعل البيوكيميائي المتخصص للتفاعلات العصبية

(Special Biochemical Sites Of Neurotrnsmiters Action)

بعض المواد الكيميائية تسبب تأثيرات مماثلة للناقلات بالمخ مثل :

- هيدروكسى دوبامين : سـيروتونين (Serotonine) والمسببة لخفض تعاطى مماكنات السيروتونين (٥،٦–داى هيدروكسى تربتامين) ، جدول رقم (٩-٢)
- α–ميثيل باراتيروسين : والمؤدى لإنخفاض الكاتيكول أمين بعد تثبيطه لإنزيم هيدروكسيليز أو إنخفاض السيروتونين لتثبيط الأنزيمات الضرورية لتخليقه كأنزيم التربتوفان ديكاربوكسيليز (Tryptophan decarbo oxylas) بواسطة بارا كلورو فينيل الانين .

NH₂ / CH₂—CH—COOH / OH
Tyrosine

HO / NH₂ / CH₂—CH₂ / N / OH H
5,7-Dihydroxytryptamine

HO / NH₂ / CH₂—CH₂ / N / H
Serotonin

ومثل هذه المواد يمكن أخذها بالطرف القبل شبكى وبآليه غير معروفه تخرب طرف العصب وقد يصل لباقى الخلية القبل شبكية ٠فى حين أن السيروتونين بالطرف البعد شبكى لا تتلف بأخذ مركب هيدروكسي دوبامين السام (مماكن السيروتونين) حيث ليس لها آليه لأخذه ٠ولهذا فالمركبات المنفردة من السيروتونين تنخفض بشدة مسببه تغيرات فى السلوك المعتمد على مسارات السيروتونين بالمخ ٠

كذلك جزئيات الألكالويد الفطرى السام (Ergot) المؤثرة على المستقبلات السيروتونية (S ertonergic) المستخدمة للسيروتونين فى النقل أو لإنخفاض الناقلات العصبية نتيجة آليات أخرى لتعاطى جرعات كبيرة من مونو صوديوم جلوتامات أدى لاضطراب وظيفة الإندوكرين العادية .

وهذه النتائج لن تؤدى لنقص تنظيم وأخذ الغذاء الناجمة عن موت احـــدى مساحات الهيبوكامبيس ويبدو أن الخلايا قتلت لعدم إكتمال نمو العائق الدمـوى المخى بها فيسمح بمرور تركيزات عاليه من الأحماض الأمنيه لنفاذية الخلايا المستخدمة للجوتامات كناقل عصبى .

ويؤدى التغير فى مستوى الناقل العصبى لتغير العمليات البيوكيميائيـــة و الفسيولوجية المعتمدة عليه بنفس درجة التغير إن لم يكن أكثر فتركـــيزه فـــى مستقبله ذو وظيفة رئيسيه فى الهدم والتخليق و بالتالى فـــأى مـــادة تخفــض تخليقه أو تزيد من إنهيارة سيكون لها نفس الأثـــر فـــى خفــض تركـــيزه ، فالكالويد الريسيربين (Reserpine) يخفض إنفراد الكاتيكول أمين من مخازنـــة وتكون النتيجة إنعكاس غير كامل وبآليه غير معروفه فتتلف وتعاق العمليــات المعتمدة عليه .

جدول رقم (٩-٢): العلاقة بين إعاقة أرتباط مركب المسكرون (Muscaron) بمستقبلات الأسيتيل كولين برؤوس الذباب المنزلى بتركيزين من مركب النيكوتين و مماكناته :

المركب	١٠ $^{-٥}$ مول	١٠ $^{-٤}$ مول	LD 50
نيكوتين (Nicotine)	٥٠	١٠٢	٥
آناباسين (Anabasine)	٢٥	٩٨	٤
٣- بيريدل ميثيل إمين (3- byridyl methyl imine)	٤٥	٩٢	١٦
٣- بيريدل ميثيل أمين (3-byridyl methyl amine)	٦١	٩٧	١١
ن، ن – داى إيثيل نيكوتيـــن أميــد (N,N-diethyl Nicotinamide)	٠	٠	١٠٠<
ن- (٣ بيريبل ميثيل) مورفيـن N - (3 pyridyl meythyl) morphine	٠	٠	١٠٠<

كذلك فألكالويد روالفيا (Rouwolfia) يخفض مخزن الكـــاتيكول أميـــن والنور إبينفرين و الدوبامين و إندول أمين سيروتونين بــــالمراكز العصبيـــة المركزية الطرفية فتضطرب العمليات المعتمدة عليه .

كذلك يوقف العقار ميثيل باراتيروسين تخليق الكاتيكول أمين لتثبيطـــة إنزيم تيروسين هيدروكسيليز كما بالرسيربين .

(Reserpine or Serpasil) الرزربين

تفاعل المستقبل :

تعد خصائص المستقبل آداه جيده لدراسة آليته و التـــى يمكــن وأن تؤثر بها السموم ولقد نــال المســتقبل الأفيونـــى (Opiate receptors) أغلــب الدراسات والأبحاث لدراسة الفعل المركزى للأفيــون ومشــتقاته كالــهروين والمورفين كمواد مسكنة مخدرة (Narcotics) ففعلها المسكن والمنشــط (عــدم الإحساس بالألم مع الإنتعاش وعدم الخـوف (Euphoric)) وسـميتها الحــادة لأرتباطها بدرجة عالية مع المستقبلات الخاصة بالتنفس فيقل معــدل التنفــس وهذه المستقبلات مؤثرات فســيولوجية لنــاقل عصبــى يتضمــن العمليــة الفسيولوجية المعادية و المتأثرة بهذه المواد .

فالأفيون أو مضاده (Antagonsits) يرتبط بأجزاء فرعـــية بدرجــة عالية بالمخ فالأفيون المنشط يحل نسيولوجيا محــل (^{3}H-dibromo phenyl extrallorphan) من مخ الفئران بينما المشابه الضوئى للأفيون الغير نشط (d-extrallorphan) .

(Cocaine) الكوكايين — apaverine) البابافرين — Heroine) الهروين

وبعزل مواد التفاعل الداخلية المنشأ لهذه المســتقبلات (سلســله مــن الببتيدات : إندورفين (Endorphins) إنكيفالين (Enkephalins)) ويظهر أنها مــن منشأ هرمونى كـــهرمونات أوليــه (Prohormones) و التــى ترتبــط بقــوة بالمستقبلات الأفيونية مسببه تغير فى شكل البروتين المفرز للاسيتيل كولين

فيقل إفرازة فلا تصل الأشارات إلى المخ أو تصل أشارات قليلـــة فـــلا يتــم الإحساس (الشعور) بها أى تسبب فعل تخديرى حيث تتفاعل الجزيئات التى تمر من العائق الدموى المخى مع هذه المستقبلات بعدة طرق :

- تفاعل مماثل لمكان الفعل (Situ) للناقل فتسبب إنقباض متحكم فيه بما يماثل الفعل .
- يرتبط مع المستقبل بدون ما يسبب نشاط فإذا كان الإرتباط قوى و كافى لفترة فان النتيجة ستكون تغير مادى حقيقى فى الأتزان (Homeostatic) .

والآليات المعوضة غالبا ما تنشأ ببعض أنـــواع التغـيرات الثانويـــة .و أستمرار التعرض لمثل هذه المواد يؤدى للإدمان (Addiction) ومثلـــها مثـــل الكودايين والمورفين المستخلصة من نبـــات الحشـــخاش *Papver sommiferum* ويكون نتيجة التعرض المزمن لها (الأدمان) زيادة تركيز :

أ- أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) و الأنزيم المكـــون لها بالخلايا الحسيه حيث ينشط هذا الإنزيـــم (Adenyl cyclase) بتـــأثير البروستاجلاندينات (Prostaglanidines) حيث ترتبـــط المـــواد المخـــدرة بمراكز إستقبالها فتثبط الإنزيم الثانى فينخفـــض تركـــيز الأدينوســـين مونوفوسفات الحلقى :

$$ATP \xrightarrow{\text{انزيم الأدينيل الحلقي}} cAMP$$

ولإبقاء الإنزيم فى مستواه الطبيعى فإن تأثير المخدر يكون بـــإفراز المزيد من الإنزيم لرفع تركيز الأدينوسين مونوفوسفات الحلقى . وبانتـــهاء مفعول المخدر (بتنافسه مع الأسيتيل كولين على مراكز الإستقبال التخديريـــة ويحل محلها بعد طردها) يكون قد تكون تركيزات كبيرة مـــن الأدينوســين مونوفوسفات الحلقى عن المستوى الطبيعى .

فالبروستاجلاندينات تتدخل فى نقل السيالات داخـــل الخلايـا ووقــف العصارة المعدية وإنبساط الأوعية الدموية و الشـــعب التنفســية والعضـــلات الملساء و تجلط الدم و زيادة أو خفض الحرارة .

فى حين المواد المســكنة غــير المخــدرة (Non narcotic analgesics) كالأسبيرين (حمض السلسيك) والمستخلص مـــن لحـــاء نبـــات الصفصـــاف (Willow bark) فى صورة ساليسين (Salicine) أو الفيناســـتين (Phenacetine) و الأستيامينوفين (Acetaminophene) والمؤثرة على مراكز مستقبلات الألم بــالمخ فتعوق وصول الأشارات الحسية إليه أو تحد من تكون شبيهات الـــهرمون (مثل البروستاجلاندينات) أو بالتأثير على تخليق أنزيمات خاصة.

(Aspirine) اســبرين

Salicylic acid

Salicine

(Acetaminophene) استامينوفين

P-hydroxy acetanilide

(phenacetine) فينـاستين

p-ethoxy acetanilide

أما البنزو مورفانات (Benzo morphans) فتعمل كمضاد لفعل المخــدر (Opiate antagonist) علاوة على كونها مسكن جيد للألم فتحـــد مـــن إفـــراز الأسيتيل كولين فيقل وصول السيالات العصبية للمخ وتؤدى لشـــلل ومـــوت لوقف النبض أو التنفس .

H_3C — N—R — CH_3 R =

(Penzomorphan) بنزومارفان

R		
$C_6H_5CH_2CH_2$—	Phenazocine	فينازوكين
$C_3H_5CH_2$—	Cyclazocine	سيكلازوكين
$(CH_3)C = CH\ CH_2$—	Pentazocine	بنتازوكين
$CH_2 = CH—CH_2$—	Nalorphine	نالورفين

فى حين يتنافس الأسيتيل كولين على مستقبلاتة البروتينية بالطرف المقابل وهو ما يحدث أثناء التخدير أو حالات التسمم بالنيكوتين و الأتروبين و الكوريير .

أو أنها تؤثر بالتثبيط على أنزيم الأسيتيل كولين استيريز فيتراكم بدوره الأسيتيل كولين مؤديا لعدم إنتظام ضربات القلب مع التشنج والموت وهو ما يحدث مع غازات الأعصاب والسموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية .

و بإرتباط الناقل العصبى مع التنشيط التعاقبى لأنزيم أدينلات سيكليز تزداد كما سبق كميات أدينوسين مونوفوسفات الحلقى (c AMP) تتدريجيا (لتحلل جزئيات أدينوسين تراى فوسفات (ATP)) ومن هنا يمكن وأن تعمل دورها المباشر فى النقل للنبضة حيث أن التغيرات فى مستواها مرتبط مؤقتا فسيولوجيتها علاوة على أن لهذه الأنزيمات نشاط فى نقل أيون الفسفرة البروتونية .

كذلك فعندما تتداخل السموم مع مستويات النيوكيلوتيدات الحلقية المقابلة للتخليق أو الهدم الإنزيمى السابق تؤدى لتغير فى وظيفة الجهاز العصبى

كالتعرض المزمن للألكالويدات : ميثيل الزانثين والكافين و الثيوفيللين بالقهوة وتأثيرها على وظيفة النيوكليوتيدات الحلقية فتثبط إنزيم فوسفو داى استيريز (Phospho diesterse) الهادم للأدينوسين مونو فوسفات الحلقى (c AMP) إلى أدينوسين مونو فوسفات (AMP) أو الهادم للجوانيدين مونو فوسفات الحلقى (c GMP) إلى (s GMP) فتشوه قشرة نيفام (Lesch nypham) كما يحدث أثناء تطور الفئران بآليه تتضمن النيوكليوتيدات الحلقية ومستقبلات الأدينوسين بالمخ .

ويعتمد توليد ودمج الأشارات الكهربية بالجهاز العصبى على إختلاف وتوزيع الأنواع الأيونية : توازن الأيون (Ion balance) وتتدفقه بالأسطح الداخلية للأغشية (Interfaces) وهو ما يتأثر بالعديد من الحالات البيوكميائية مثل :

أ- النقل النشط للأيونات :

خاصة الصوديوم والبوتاسيوم و التى تؤدى لتطوير و نمو الجهد الكهربى فبمرور هذه الأيونات عبر الغشاء الخلوى للخلية العصبية يكون مصاحب لها إنزيم Na^{+} / K- ATP-ase الدافع للصوديوم للداخل والبوتاسيوم للخارج فتوقف نشاطها يؤدى لنقص بوظيفة عصب الخلية بطريقتين :

- فالإنزيم يعتمد على الإمداد المستمر للأدينوسين تراى فوسفات وعليه فالمواد الكيماوية التى تنشط الأكسدة الفوسفورية تنشط مضخة الأيون بطريقة غير مباشرة .
- كذلك فإنتقال الأيون يمكن تثبيطة بمواد تؤثر على الإنزيم مثل جليكوزيد أو أوفالين (Ovaline) أو الرصاص

ويمكن تنظيم نشاط الأنزيم بمستويات من الكالسيوم أو الكالسيوم المنظم بالبروتين و الذى يعمل كمنشط للإنزيم فارتباط البروتين المنظم (Co-bonding regulatory protein) يتضمن تحكم أنزيم أدينيلن سيكليز وأنزيم النيوكليوتيد فوسفوداى أستيريز الحلقى (c-Nucleotide phosphodiesterase)

ب- النفاذية الإختياريه للغشاء :

وتؤدى جزئيات السم المعزول من بيض السمك وكبدة المسمى تترادوتوكسين (Tetradotoxin) إلى وقف زيارة التوصيل لقناة الصوديوم لتولد

جهد الفعل والمضاد لمجموعه الكلويدات الثبات (Grayans) و التـــى تسـبب زيارة إزاحة نفاذية الصوديوم •

و الإحتياجات الكبيرة و الثابتة من الطاقة للجهاز العصبى تجعلــه شـديد الحساسية للعوامل المؤدية للإضطــراب التمثيلـــى الوســطى (Intermediary metabolism) مثل المواد المؤدية لإضطراب القشرة التأكسدية أو أنظمة تمثليـة يمكنها وأن تخرب الخلية بتأثير متتابع على خلايا أخـــرى تتصــل بالخليـة المخزية (كالمعادن الثقيلة) .

و هناك عامل آخر هام وهو دمج الأغشية بمحاور الخلايا العصبيـــة ذات الغمد الميلينى المحيط بها فيتكون من طبقات متمركزة كغشاء سطحى للخلايـا المتخصصة (أوليجو دندروسيت) فالغشاء ما هو إلا عائق لهجوم جزئيـــات السموم الهيدروكربونية الكلورونية العضوية مثل ددت (DDT) و المـــيركس (Mirex) و المذيبات كالهكسان و التى تخرب الأعصاب السمبثاوية و البـــارا سمبثاوية وبدرجة كافية فى التنفس الطرفى (Terminal respiration) أو وظيفـــة الأوعية القلبية مسببه موت المخ بطريقه غير مباشرة .

Kepone

Mirex

DDT

وتؤدى الأفعال الأوليه للسموم العصبية (Neuro toxicants) لخفض النـــاقلات المتخصصة و التى تعد كأداة لإختبار استجابته فـــهذه المركبـــات مماكثـــات للكاتيكول أمين و الذى يمكنه التفاعل مع هذه الأماكن عند النور إيبنفريـــن أو الدوبامين الموجودة و آليه فعلها على أنظمة الأخذ الشبكية ، فمجـــرد أخـــذه بالطرف القريب يسبب تخريب نهاية العصب بآلية أكسدة تتضمن شقوق حـــرة أو أنيون أكسيدى ، فتعاطى الفئران لكميات صغـــيرة مـــن ٦ –هيدروكســـى

دوبامين (كاتيكول أمين) تؤدى لفقد مستمر لاكثر من ٩٠ % من محتـــوى النورإبينفرين والدوبامين .

فالعقاقير المؤدية لتثبيط أخذ العصب للنورإبينفرين سوف تفصل بنهايـــة العصب المحتوى على النورإبينفرين . والعقاقير المؤديـــة لتثبيــط الإنـــهيار التأكسدى للكاتيكول أمين فتعزز السمية بوضوح لمركـــب ٦- هيدروكســى دوبامين .

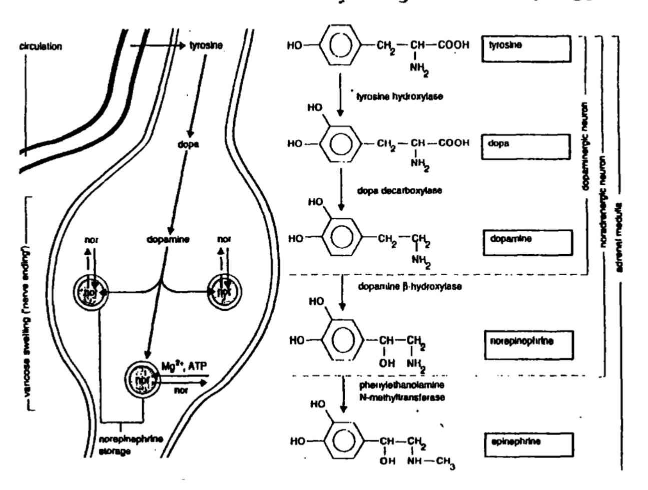
أما الفعل الثانوى للناقل فتحدث تثبيط شديد فى إختلال الخطـوة (Ataxia) وفقد القدرة على الكلام (Aphagea) و (Adipsia) عقب المعاملة مباشرة ويكـون هذا التأثير الحاد لسميه مركب ٦ -هيدروكسى دوبامين مميت إذا مـــا قيـــس كضمان كافى للتغذية .

وطالما أنه يؤثر على الغذاء لمده أيام عقب المعاملة فإن الحيوانات تظـــهر علامات إستشفاء خلال عدة أسابيع بعـــــد التعـــاطى والنتيجـــة أن الخلايـــا العصبية الكاتيكول أمينية و التى شفيت لكن مازالت تعانى إنخفاض مســـاحى فى الدوبامين المركزى أو النورإبينفرين .

و إستعادة الوظائف الفسيولوجية المعتمدة على الكـــاتيكول أميـــن لابـــد وأن تتضمن المستويات المطلقة للناقل العصبى ، فجزئيـــات الســـموم تنبـــه مستقبلات الكاتيول أمين (دوبامين – أبومورفين) ثم بتعاطـــــها للحيوانـــات المشتشفاه فإن استجابة السلوك تلاحظ أكبر عما بالكونترول وتعرف بظـــاهرة الحساسية الفائقة (Hyper sensitivity) وتعكس آليات الوظيفة المســـترجعة بعـــد تناول السم .

التخليق الحيوي للناقل العصبي أدرينالين (Adrinaline) :

يعد الأدرينالين الوسيط الكيميائى الناقل لنقط الإلتقاء التشابكى بالثدييات . و يتم تخليقه من الحمض الأمينى تيروسين (Tyrosine : Tyr) بغدة فوق الكليه كما تمثله الخطوات التالية :



ويتم إفرازه بالمواد النخاعية للغدة الكظرية (فتحتوى طبقة النخاع و الغدة التى تزن ١٠ جم بالإنسان على ٥ مللجم أدرينالين ويحتوى دم الإنسان على ٠.٠٤ ميكرو جرام / جم أدرينالين و نورأدرينالين وتتراكم بصورة أملاح للأدينوسين ترای فوسفات بأطراف الخلايا العصبية وينطلق منها عند تعرض الألياف للإثاره (Excitation) فتؤدى لإتصال كيميائى بين طرف الليفة العصبية و الخلية أو بين خليتين عصبيتين .

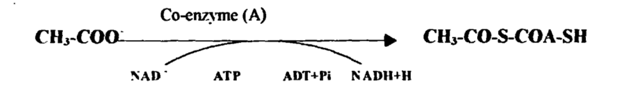
و يوجد الأدرينالين فى صورة متشابهات:أيزومرات (Isomers) ضوئية لإحتوائه على ذرة كربون غير متماثلة وتكون الصورة ذات الدوران لليسار أكفأ من الصورة ذات الدوران لليمين بحوالى ١٥ ضعف .

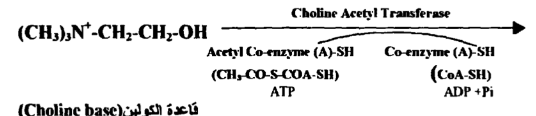
وللأدرينالين و مشابهاته (متشاكلاته) تأثير على الجهاز الوعائى فـيرتفع أيضً الكربوهيدرات فيزيد هدم الجليكوجيـــن بـالعضلات لتحويـل أنزيـم الفوسفوريليز (Phosphorylase) من صورته الغير فعالة للصورة الفعالة تحـت تأثير وجود الأدرينالين ٠

التخليق الحيوى للاسيتيل كولين Acetyl Choline (A.Ch.) Synthesis

يعد الأسيتيل كولين الوسيط الكيميائى النـاقل (Chemical mediator) بنقـط الإلتقاء التشابكى الكولينى (Cholinergic) بالثدييات والحشرات ٠

ويتم تخليقها بالميتوكوندريا (كما تخزن بها) من خـلال عمليـه أسـتله (Acetyalion) لقاعدة الكوليـن بـأنزيم الكوليـن أسـيتيلز (Choline acetyase) والموجود بكميات فى محاور العقد العصبية مـع أنزيـم الأسـيتيل كوليـن استيريز (Acetyl Cholinesterase A.Ch.E.) وتتم عمليـه الأسـتله فـى وجـود الأدينوسين تراى فوسفات (Adenosin tri phosphate : ATP) والمرافق الإنزيمـى (أ) (Co- enzyme A) و الخلات (Acetate) حيث تتضمن عمليـات التخليـق تغيرا بيوكميائيا بالخلية :

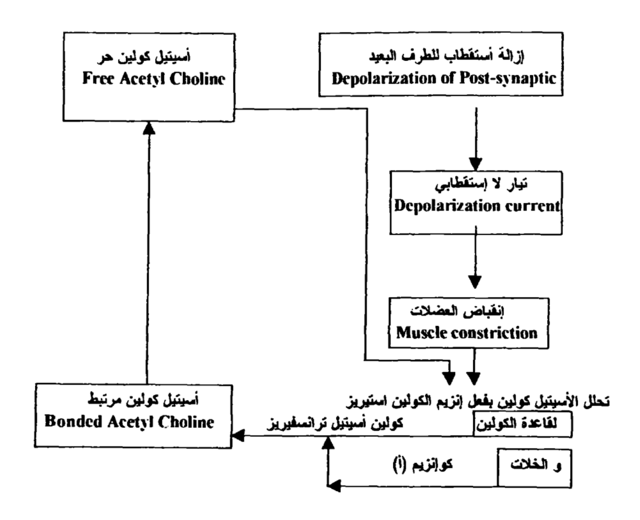




وينفرد الأسيتيل كولين بالشبك العصبية بعد تخليقه عند إنتقال السيال العصبى وعقب إنتقال السيال العصبى يتم تحليله مباشرة (عقب أداء وظيفته مباشرة) بأنزيم الأسيتيل كولين استيريز إلى قاعدة الكولين و الخلات مرة أخرى ، لذا فعند تثبيطة (Inhibition) بالسموم العصبية و السموم الفوسفورية و الكرباماتية العضوية فتؤدى لتراكم مادة الأسيتيل كولين بدون تحلل إلى قاعدة الكولين و الخلات فتؤدى بدورها لتنبيه مستمر من السيالات العصبية التى تنتقل فى النهاية للمستقبلات العصبية الحسية خلال الخلايا الحسية بالعقد العصبية فتلتقط بالعصب المساعد ثم تمر منه للعصب الحركى فتؤدى لرد فعل متصل يؤدى بدوره لإجهاد النسيج العصبى فيفقد حساسيته وتقف أعضاء كثيرة عن تأدية وظيفتها علاوة على الفقد المستمر فى الطاقة لإستمرار التنبيه و ما ينجم عن ذلك من رجفات (Tremors) ورعشة تنتهى بالشلل .

أما فى حاله عدم التنبيه (العصب المسترخى (Resting nerve)) حيث يكون الأسيتيل كولين مرتبط بالليبوبروتين وبصورة تحميه من نشاط الأنزيم و يكون تركيزه بالصورة المرتبطة ثلاث أضعاف تركيزه بالصورة الحرة ولكن عند حدوث السيال العصبى تنفرد بصورة حرة ويرتفع تركيزه إلى ٢٠٠ ميكروجرام / جم من وزن النسيج .

وعمليات تخليق الناقل الشبكى : الأسيتيل كولين والمتضمن لتغيرات بيوكيميائية فإن أنزيم الأسيتيل كولين كما سيظهر فيما بعد له أهميه كبيرة على هذه الحلقة لأن تثبيطة يؤدى لتراكم الأسيتيل كولين الحر بالشق العصبى الشبكى (Synaptic chelft) مما يؤدى لإضطراب المرور العادى للسيالات العصبية فتتقبض العضلات و التى تتحول لشلل يرافق صفات السمية الذاتية ، شكل رقم (٩-٨) .



شكل رقم(٩-٧) : رسم تخطيطي يوضح كيفية تخليق الأسيتيل كولين وتخزينه و إنفراده

وهناك العديد من الطرق المؤثرة على الناقل العصبى الكوليـــن ايرجيــك المخلقة كما بالجدول التالى رقم (٩-٣) :

جدول رقم (٩-٣) : التـــأثير علـــى النـــاقل العصبـــى : كوليـــن ايرجيـــك (Cholinergic)

(Target) الهدف	(Inhibitor)المثبط
• تخليق الاسيتيل كولين بأنزيم الكولين اسيتيل ترانسفريز	• تراى إيثيـــل كوليـــن- داى إيثيل أمينو إيثانول
• تخزين الأسيتيل كولين فـــي حويصلات بالنـــهايات العصبيـــة الكولونية	• ناقل عصبى مزيـــف (False transmitter)
• إنفراد الأسيتيل كوليـــن مـــع المستقبلات البعد شبكيه	• توكســـين البوتيوليـــــن (Botulin) ومخدرات الموضعـية -نقـص الكالســيوم- زيـــادة الماغنسيوم
• أرتبـــاط الأســـتيل مـــع المستقبلات البعد شبكية	• الكورير (Curare) كمستقبل نيكونيى هكساميثونيم (كمستقبل نيكوتينى - أتروبين كمســـتقبل مسكرينى
• تحلل الأسيتيل كولين بـــأنزيم الأسيتيل كولين استيريز	• نيوإســـــــــــتجمين- فيسوإستجمين- ألكيل فوسفات
• النقل عبر الأغشية وأعـــاده أخذ الكولين للخليـــة العصبيـــة الكولونية	• ٣-هيمى كولينيم (3-Hemi Cholinium)

و لكى يكون الأسيتيل كولين نشـــط حيويـــا (يرتبـــط بالمســـتقبلات وينشطها) فشحنة موجبة تتكون على ذرة النيتروجين وشحنة ســـالبة نســـبيا تتكون على ذرة الكربون ورابطة أستر ذره الأكســـيجين (كمـــا بالأســـيتيل كولين و الإيزرين و المسكرين و الفوستجمين و النيكوتين)

والمضاد والقادر بوضوح فى الجهاز العصبى اللاإرادى (Autonmic) بين :

المستقبلات (N) النيكوتينية القبل عقدية : نيكوتين (بالجزيئى مركز شحنة موجب وسالب)

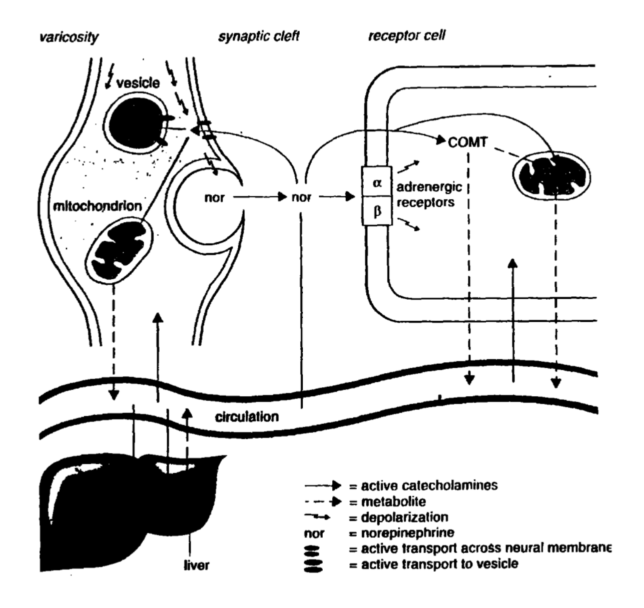
والمستقبلات (M) المسكرينة البعد عقدية : مسكرين (بالجزيئى مركز شحنة موجب وسالب)

ويلاحظ أن عامل التضاد (كمثبط لأنزيم الكولين استيريز) وهما فيثوستجمين و النيوستجمين كذلك ٣-هيمى كولينيم يعد كمضاد منافس فهو يثبط أخذ الكولين بعد تحلل الأسيتيل كولين بفعل الأسيتيل كولين استيريز وهذا ما يثبط تخليق الاسيتيل كولين .

أما تراى إيثيل كولين و داى ايثيل أمينو إيثانول و تركيبات كولونية أخرى قريبة الشبه فى التركيب تثبط تخليق الأسيتيل كولين أو تسبب تكوين ناقلات عصبيه مزيفه .

والشبك الكولونية (Cholinergic) توجد أيضا فى الجهاز العصبى المركزى فى المركز التنفسى ، ففى نهاية العصب السمبثاوى حيث النور إبينفرين كناقل عصبى فيستأنف أولا أخذة ثم التمثيل للنورابيبنفرين و الذى ينهى تأثير الناقل ، شكل رقم (٩-٨) .

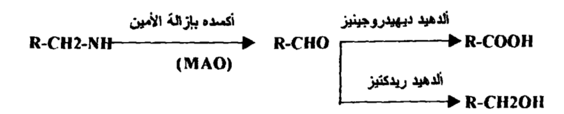
ونشاط العصب السمبثاوى البعد عقدي يمكن وأن يسبب حالة عدم استقطاب (Depolarization) فينفرد النورابيبنفرين بواسطة (Exocytosis) وتلعب أيونات الكالسيوم و الأدينوسين تراى فوسفات دور أساسى فينتشر النورابيبنفرين للخلايا المتأثرة و التى عندها يمكن و أن تسبب تأثير بواسطة المستقبلات ألفا وبيتا أدرينال ايرجيك وكمية قليلة فقط من النورابيبنفرين



شكل رقم (٩-٨) : إنفراد و تمثيل النورإيبينفرين الغير نشط

تنفرد وتظهر فى مجرى الدم بينما حوالى ٩٠ % تمتص فى توسيع الأوردة (Varicosity) و هي بصيلات بروتين فى نهايات العصب السمبثاوى .

و النورإيبينفرين داخل الخلايا العصبية لا يخزن فى الحويصلات ولكن يدخل تفاعلات أكسده بإزالة الأمين فى الميتوكوندريا وبملامسة أنزيم مونو أمين أكسيديز (Mono Amine Oxidase : MAO):



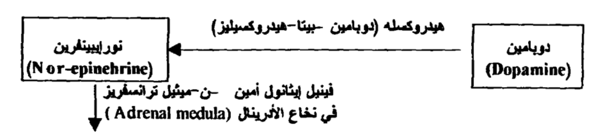
و الألدهيد المتكون كوسـيط يختـزل أو يؤكسـد بتفـاعلات متعاقبـة والممثلات الغير نشطة تنتشر فى مجرى الدم . ويزال من النـور ايبينفريـن فى العضو المؤثر (Effector) مجموعه الأمين بالأكسدة أو بالميثلة علـى ذرة الأكسيجين بأنزيم كاتيكول أكسيجين مثيل ترانسفيريز (COMT) .

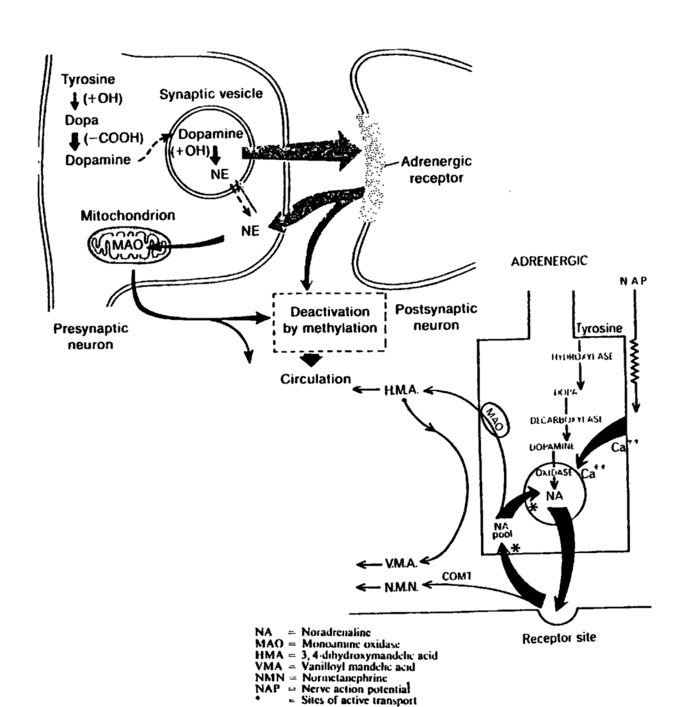
و الكاتيكول أمينات و التى تدور مع مجرى الدم تمثل بـالكبد بواسـطة إنزيم مونـو أكسـيجين أكسـيديز (MAO) و الكـاتيكول أكسـيجين ميثيـل ترانسفيريز.

وعملية تخليق و تخزين النورايبينفرين أيضا تكون هدف للمواد السـامة و الملوثات البيئية ، شكل رقم (٩-٩) .

فالحمض الأمينى تيروسين (Tyrosine : Tyr) يمتص من تيار مجرى الدم بالخلايا العصبية وتحدث له هيدروكسلة بأنزيم تيروسين هيدروكسيليز ففـى السيتوسول توجد الدوبا (داى هيدركسى فينيل آلانين) تتكون وهنـا تحـدث عملية ديكربوكسلة (إزالة الكربوكسيل) بواسطة أنزيم دوبا ديكربوكسـيليز الى دوبامين (٣،٤ -داى هيدروكسى فينيل إيثيل أمين) .

و آليه الإنتقال التى تؤكد أخذ الدوبامين إلى الحويصـلات وهـو ممـا يحدث عند التخليق فى الخلايا العصبية من النوع : دوبـامين ايرجيـك فـى نهايات الجهاز العصبى المركزى و أينما يعمل الدوبامين كناقل عصبى .





شكل رقم (٩-٩) : كيميائية تخليق و تخزين الإبينفرين

في الحويصلات حيث بعد إنفراده فإن كمية من النور إبينفرين(نور أدرينالين) تعود مرة أخري النهاية القبل شبكية وهنا فإن بعض منها يزال تنشيطه من خلال عملية ميثلة و يحمل بعيدا بالدم ، أما النور إبينفرين(نور أدرينالين) السيتوبلازميفإما أن يؤخذ إلي الحويصلات الشبكية أو تنهار حيويا بواسطة إنزيم مونوأمين أكسيديز (Monoamine Oxidase : MAO)

ففى الحويصلات الخاصة بالخلايا العصبية من النوع : نورأدرينال ايرجيـــك يحدث للدوبامين هيدروكســلة (Hydroxylation) بــأنزيم دوبــامين -بيتــا- هيدروكسيليز إلى نورابيينفرين فى حين أنه فى نخـــاع الأدرينـــال (Adrenal medula) يتكون الإبيينفرين من النورابيينفرين بأنزيم فينيل ايثــانول أميـــن - ن-ميثيل ترانسفريز .

وليس فقط الأمينــــات الأحاديـــة مثـــل النورابيينفريـــن و الدوبـــامين أو السيرتونين تلعب دورها كنوافـــل عصبيـــة بالجـــهاز العصبـــى المركـــزى فالأحماض الأمينية مثل جاما- أمينـــو بيوتـــيريك (GABA) أيضـــا نـــاقلات عصبية هامة . وعدم أستمرارية توصيل العصـــب والناتجـــة بســـبب النقـــل الشبكى تكون فرصة مفيدة للمواد الكيماوية الفارماكولوجية لتداخـــل فيـــها و هنا غالبا ما تحدث أيضا تأثيرات عصبية سامة .

الباب العاشر

طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين

واستجابته للسموم و الملوثات البيئية

طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين واستجابته للسموم و الملوثات البيئية
A.Ch. Receptor Nature & It's Response to Poisons and Environmental Pollutants

تعد طبيعة مستقبل الأسيتيل كولين بروتينية التركيب و مكونة من الأحماض الأمينية خاصة الأعضاء الكهربية منها (Electronic organs) . حيث تمثل الأحماض الأمينية القاعدية منها ١١-١٢% مول / جزيئي بينما الأحماض الأمينية الحامضية تمثل نسبة ١٩-٢٦ % مول /جزيئي حيث النسبة المئوية لحمض الأسبارتيك أكبر من النسبة المئوية لحمض الجلوتاميك.

ويعكس هذا المحتوى العالي من الأحماض الأمينية بالمستقبل إنخفاض نقطة الأيسو اليكتريك (Iso electric point) و المسامية لحوالي ٤,٨-٤٨ % بالأعضاء الكهربية فهي تماثل بهذه الطبيعة أغلب بروتينات الأغشية الداخلية أو المدموجة والتى تتخلل طبقتي الليبيد ، كما أن له قطبية منخفضة ، جدول رقم (١٠-١) .

وبالنسبة لعدم إمكانية تقدير حمض التربتوفان وربما يرجع ذلك لتداخل المواد المنظفة (Detergent) أو لإختلاف الأنواع حيث أن إثارة جزيئي المستقبل يظهر منحنى فلورسنس عند طول موجي قدره ٢٩٠ نانوميتر مماثل للتربتوفان عند طول موجي قدره ٣٣٦ نانوميتر .

وهناك إحتمال بأن مستقبل الأعضاء الكهربية هو بروتين مرميثين أو جليكوبروتين لوجود سكريات وهكسوز أمين و التى أمكن ترسيبها بمركب (Concenvolin A) .

والمستقبل بالأغشية المرتبطة هو فوسفو ليبوبروتين (لشدة أعاقته للأسيتيل كولين المرتبط مع المستقبل عقب تعرضه لإنزيم الفوسفو كينيز) ولكن بتحليل الفوسفو ليبيدات بالمستقبل كانت أقل من ١% أما المستقبل برأس الذباب فيظهر أنه فوسفو ليبو بروتين لذوبانها البسيط أثناء التجنيس .

ويصعب تقدير الوزن الجزيئى للمستقبل بالفقاريات للإحتياج لمنظف (Detergent) يبقى في صورته الذائبة حتى بعد التنقية وكان أعلي تقدير لوزنه هو ٤٥٠٠٠٠ وباستخدام صوديوم دوديسيل سلفات (S DS) جيل إليكتروفوريسس إنخفضت تقديراته إلى ٢٣٠٠٠٠ – ٢٦٠٠٠٠ والنجاح في اختزال تركيز الترايتون (Tr iton) خلال تنقيه المستقبل إلى ثماني جزئيات / تحت وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط فيسمح بأستخدام سرعة الترسيب والأتزان لتقدير الوزن الجزيئي حيث بلغت وزنها في التكتلات ٣٣٠٠٠٠ – ٦٦٠٠٠٠ أو ١,٣٠٠٠٠٠ عند إضافة ٠,١% ترايتون.

وطالما أن الوزن الجزيئي المقابل لموقع واحد مرتبط بالأستيل كولين ٨٣٠٠٠ – ١١٢٠٠٠ وأن البروتين المتفكك بمادة (SDS إلى تحت وحدة كبيرة ذات وزن ٤٦,٠٠٠ فإنه من المحتمل أن ثلاث من تحت الوحدات ذات ٣٣٠٠٠٠ تتكون من عديد من البروتوميرات (Protomers) أى وحده تحمل موقع أسيتيل كولين مرتبط وكل بروتومير يعمل من تحت وحده ٤٦٠٠٠ .

فإذا كان الوزن الجزيئ للمستقبل ٦٦٠٠٠٠ و البرتومير ١١٠٠٠٠ و الجزئيى يتكون من ستة بروتوميرات فالبدائل المعقولة ستكون ٣٣٠٠٠٠ ويتكون من أربعة بروتوميرات كل منها ٨٠٠٠٠ .

وأعطت تجارب الإليكتروفوريسس على السمك من النوع : *Electrophorus electricus* و عضلات الفقاريات منحنيات جرعة– إستجابة سيجمويدية وهو ما يشير إلى تساهمية موجبة : فعندما يرتبط جزيئى مع تحت وحده تحث لتغيرات ثلاثية الأبعاد فى تحت وحده أخرى لتصبح أكثر إستقبالا لجزيئى ثانى فربما تعزى بيانات الإليكتروفوريسس للتفاعل التساهمى فى مرحله الأرتباط أو التأثيرات الأخيرة على سلسلة الحوادث المؤدية للاستقطاب :

ففى البدايه وعند إرتباط الرابطة الكولونية للمستقبل عند أعلى تركيز للربط حيث أعطت علاقة خطية متبادلة وتركيز المرتبط ، كذلك ظهرت التساهمية الموجبة للأسيتيل كولين المرتبط عند إرتباط تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) كذلك ديكاميثونيم (Decamethonim) .

جـــــدول رقـــــم (١٠-١) : تكويـــــن مســـــتقبل الأســـــيتيل كوليـــــن
للأعضاء الكهربية بطرق مختلفة *Torpedo marmorta & Electrophorus electricus*

الحمض الأميني	مستقبل الأسيتيل كولين			إليكتروفور الأسيتيل كولين استيريز		
	طريقة الدفراوى	طريقة klett	طريقة Meunier	طريقة Leuzinger	طريقة Dudai	طريقة Rosenbery
ليسين	٦,١	٥,٧	٦,٣	٤,٣	٤,٨	٤,٤
فينيل الآنين	٤.٤	٤,٤	٥.١	٥,٣	٥,١	٥,٣
هستدين	٢,١	٢,٨	٢,٢	٢,٣	٢,١	٢,٣
تربتوفان	٢,١	٠,٠	٢,٤	٢,٠	٠,٠	٢,٠
ارجنين	٣,٥	٥,٣	٤.٢	٥,٤	٥,١	٥,٢
اسبارتيك	١١.٨	١٤,٤	٩.٨	١٠,٨	١٢,٦	١٣,١
ثيريونين	٦,٣	٧,٠	٦,٠	٤,٣	٤,١	٤،٥
تيروسين	٣,٦	٥,٠	٣,٨	٣,٨	٣,٩	٣,٦
سرين	٧,١	٧,٧	٨,٢	٦,٩	٦,٨	٦,٨
جلوتاميك	١٠,٧	١٢,٨	٩,٠	٩,٤	١١,١	١٠,٤
برولين	٦،٢	٧,٣	٦,٧	٨,١	٧,٠	٥,٤
جليسين	٦,٤	٧,٤	٤،٨	٧,٧	٨,٨	٩,٧
الآنين	٦,٠	٧,٣	٥,٤	٥,٥	٧,٤	٦,٢
هيمى سيستئين	٢,٠	١,٨	١,٧	١,١	٠,٩	١,٦
فالين	٥,٥	١٠,٨	٦,٩	٧,٠	٦,٩	٧,١
ميثونين	١,٧	٢،٥	٣,٤	٣,٠	١,٣	٢,٧
ليوسين	٩,٣	١٣,٢	١٠,٧	٩,٠	٨,٢	٨,٦
ايسوليوسين	٩,٢	٨,٠	٨,١	٣,٧	٤,٠	٣,٨

وعند تركيزات رابطة عالية ١٠$^{-٧}$–١٠$^{-٥}$ مولر فإن الميـــل المنخفــض للإرتباط لوحظ بالمستقبل النقي و بالغشاء المرتبط أو الذائب لمستقبلات سمك التوربيد الكهربي *Torpedo marmorta* من الأنسجة المعاقة (Aged) والميل العالى و المنخفض ربما يمثل الارتباط لمجموعتين مختلفتين من أماكن غير متفاعلـة على المستقبل أو على مواقع فى جزيئين مختلفين كلاهما نيكوتى و المعاقة

كليا بالسموم العصبية والبديل إحداهما يمكن تقيده بالمستقبل بـــالطرف البعــد شبكى (Post-synaptic) و الثانى مستقبل للاتصالات الخارجية .

أما تجارب الإليكترفوريسس على الضفادع فأفترض وجود مجموعتيــن للمستقبلات ووجود مستقبلات الجلوتامات بعضلات الجراد (ولكـــن عمليــة التنقية لا تميز بين هذه الجزئيات الكبيرة أو أنه أثناء عمليـــات التنقيـــة فـــإن مجاميع عدة جزئيات بالموقع النشط تتأكسد أو تختزل أو تتخلل المستقبل وهـو ما يخفض ميلها .

وينخفض الميل عند التركيزات العالية من الرابط لوجود تساهم سالب بين تحت الوحدات بالمستقبل لأن تحت وحدتين بروتينيتين ترتبط بـــالجزئيى الأول فتحث على تغير شكلي يؤدى لصعوبة الارتباط بالموقع النشط التـــالى ومـــن هنا يستنج أن جزئيات مستقبل الأسيتيل كولين ربما تتكون من ســـتة تحـــت وحدات وتظهر تساهم موجب عند تركيزات رابطة منخفضة فـــإذا تغـــير أو إنقلب ترتيب المستقبل (Turnout) ليظهر تساهم سالب كما لا يمكن أن يظـــهر تماثل فى إظهار كلا نوعى التساهم فى إرتباطه بـــالرابط و أرتبـــاط النـــاقل بمستقبلة يحدث تغيرا بالأبعاد الثلاثية بالمستقبل و بالتالى يزيـــد مـــن تدفـــق الأيونات ضد التدرج الكهرو كيميائى (Ion flux down electrochemical gradient) خلال بوابات الغشاء والمنظمة بجزئيات الإيونوفور (Ionophore) أو البروتين البوابى أو التوصيل الأيونى المعدل (Ionic conducutance modulator) .

وليس معروف عما إذا كان الجزيئى القنوى هو جزيئى أو يساهم عـــن قرب مع الجزيئى الحامل للموقع الرابط للناقل (المستقبل) وطالما أن كل قنـــلة تفتح بفعل جزيئى أو جزيئات/ مستقبل أو ناقل واحد لكل عـــدة مســـتقبلات و هو ما لم يميز .

و بالنسبة لمستقبل الأسيتيل كولين فيرتبط أو يـــزدوج مباشـــرة ببوابـــة البروتين أو غير مباشرة بإنزيم يكبر الرسالة بإنتاج رسالة ثانيـــه ممـــا كنـــه لطريقه إزدواج هرمون المستقبل فى نيوكليوتيد حلقـــى : جوانيـــل ســـيكليز (Guanyl cyclase) .

ومنذ لحظة معامله الأسيتيل كولين المتحكم (Agonists) بأنسجة المخ يزداد

مستوى الخلية من الجوانيدين مونو فوسفات الحلقي (c GMP) الــذى يفســر البرويتن البوابى لعلاج فتح القناة .

وبعض الشبك تكون مثارة لأن فتح البوابات يؤدى لدخول الصوديــوم وخروج البوتاسيوم مسببا حالة لاستقطاب متمركز بالغشاء البعد شبكى (Post- synaptic) .

ويمكن لنفس الناقل أن يعمل على كلا نوعى الشبك وربما ما يقرر ذلك عندما يثار أو يثبط الشبك هو طبيعة أيون بوابــة البروتين المــزدوج مــع مستقبله و الذى يخدم كممــيز (Discriminator) ليمــيز النبــضة الكيميائيــة الملائمة .

وفعل الناقل ينتهى بتخلله من المســتقبل (فارتباطــة بــه عكســى) و بإنخفاض تركيزة فى الشق التشابكى . وربما هذا النقص يحدث بتحللة مائيــا أو إنزيميا بالشبك الكولونية بإعادة امتصاصه فى الخليـــة العصبيــة (كمــا بالشبك الأدرينالية) أو بإنشارة .

ومن هنا نجد أن جزئيات السموم أما أن تهاجم إنزيم الأســيتيل كوليــن استيرز وهو من البروتينات المنظمة و التى يتضمنها الناقل الكولينى و مــن أمثله هذه السموم مجموعة السموم الفوسفورية العضويــة (Organophosphorus poisons) ومجموعة السموم الكرباماتية العضوية . أو السموم التــى تؤثــر على تخليق الناقل مثل السموم المؤثرة على إنزيم الكولين أسيتيل ترانســفريز الداخل فى تخليق الناقل . أو السموم المؤثرة على مستقبل الاسيتيل كوليــن (البروتين المنغمد فى الخلايا خارج غشاء المستقبل للناقل العصبى .

وبالرغم من إختلاف أشكال المستقبل إلا أنها تتبــه بالأســيتيل كوليــن كالموجودة فى العضلات الهيكلية للفقاريات و التى يمكن تتبيها بــالنيكوتين و مشاكلاتة وهى المسماه بالمستقبلات النيكوتينية (Nicotinic receptors) و التــى تعاق بالأتروبين أو المستقبلات المسكرنية كالموجودة بــالعضلات الناعمــة بالفقاريات و التى تتبه بالمسكرين و متشاكلاته .

ومعظم المستقبلات ذات طبيعة ذائبــة فــى المــاء ولا تحتــوى علــى فوسفوليبيدات بينما مستقبلات الفقاريات فكلــها طبيعيــة ذائبــة بالمنظفــات وتحتوى على الفوسفوليبيدات . أما مستقبل الذباب المنزلى فلا يرتبط بقوه

بالأسيتيل كولين حيث قيمـــة (K_d) لـــه ١٦ ميكرومـــول مقارنـــة بمثيلتـــها بالفقاريات (٢٠ ميكرول) .

أمثله لمجموعات السموم و التي تقتل بتداخلها مع المستقبلات الكولونية :

١ - النيكوتين و مماكناتة (Nicotine & Analogues) :

تعمل السموم النيكوتينية على المستقبلات النيكوتينية (Nicotinic A.Ch. Receptors) وتوجد هذه المستقبلات أساسا في العضلات الهيكلية.

ويلاحظ أن الجرعات الصغيرة من النيكوتين تثير هذه المستقبلات فـــي حين الجرعات الكبيرة من النيكوتين تعوق هذه المستقبلات .

α-Nicotine

β-Nicotine

α-Nornicotine

β-Nornicotine

Metanicotine

Nicotyrine

5-Hydroxynicotine

Demethylcotinine

Cotinine

γ-(3-Pyridyl)-γ-methylaminobutyric acid
(acid whose lactam is cotinine)

Anabasine (Neonicotine)

Pyridylacetic acid

٢-توكسين النيريس (Neris toxin)

وهو توكسين سام يستخرج من ديدان بحرية *Lumbriconereis heteropoda* . ويعوق هذا التوكسين النقل الكوليني وليس الأنزيم ، فيقلل إفراز الناقل من الشبك القريب (Pre-synaptic) في نفس الوقت يقلل من حساسية الشبك البعيد للإنزيم ويلعب دوره على المستقبلات النيكوتينية و المسكر نية و الكولونية .

وقد أمكن تخليق عدد من المماكنات لها مثل : كارتاب (Cartap) ويمكنها التأثير والتى ربما تتفرد نتيجة تحول التوكسين الأصلى داخل الجسم.

$(CH_3)_3N$ — S — S (حلقة)

نيريس توكسين (Nereis toxin)

$CHOH-CH_2-SH$
$CHOH-CH_2-SH$
(1,4-di thiothreitol) ١و ٤-داى ثيو ثريتول

$(CH_3)_2N(S-CO-NH2)_2$
كارتاب (Cartap)

٣- البيلادونا (Belladona) :

وهى مضاد للفعل الكولينى (Anti Cholinergic) ويؤدى للموت و ذلك من خلال حدوث تغير فى التنفس أو الدورة الدموية .

٤- الكالويد الكوليسيثين (Cholicethine) :

يعمل كسم ميتوزى (Miototic) وكسم عصبى للجهاز العصبى المركزى لمنعه تكوين (Tabulin) و التى تعتمد على آليه الإنتقال المحورى .

٥- الكالويد فيراتريدين (Veratridine) :

وهو الكالويد استيرويدى من نباتات : Veratium & Zygadenus ويؤدى لإزالة الإستقطاب من غشاء الخلية .

٦- **الكالويد ساكسي توكسين (Saxi toxine) :**

و يستخرج من السوطيات *D ino flaggelate* وهو من النباتات المائية المغمورة مائيا (Phytoplankton) . و يسد قنوات الصوديوم بالغشاء العصبـــى وهو ما يماثل فعل بترادو توكسين .

٧- **تيوبوكيورارين (d- Tubocurarine) :**

يعوق المستقبل النيكوتينى فيؤثر على الشبك القريــــب (Pre-synaptic) حيث تعتمد قوتها على الموائمة النسبية (Relative Affinity) للـــتركيب البنـــائى الكيميائى لها .

الكيماويات المهدئة و المخدرة و أستجابة الجهاز العصبي لها :

وهى كمياويات تؤدى للتخلص من التوتر (Tention) والقلـــق (Anxiety) دون التأثير على المخ حيث تتنافس مثـــل هـــذه الكيماويـــات مـــع مركـــب السيروتونين (Serotonine) و المفرز من الخلايا الحسيه بالمخ فى الفجـــوات البين خلوية لنقل الإشارات الحسية للخلايا المجاورة مثل سيربازيل (Serpasil) و مركب الكلوروبرومازين (Chloropromazine) .

HO–(indole ring)–$CH_2-CH_2-NH_2$; N–H

Serotonin

أما مركب دوناتـــال (Donatal) و مركـــب ســـكوبلومين (Scopolomine) فيتنافسا مع مركب الأستيل كولين (المفرز بالخلايا الحســـية علـــى مراكـــز الاستقبال المجاورة) حيث تزيد حلقة البنزين من قوة الأرتبـــاط بـــهما مـــع مراكز الاستقبال بالخلايا الحسية فتزيد من قوه الفعل المهدىء لها ٠

$H_3C-C(=O)-O-CH_2-CH_2-N^{\oplus}(CH_3)_3$

acetylcholine

سكوبلومين (Scopolomine)

(Donnatal) دوناتال

أما الكيماويات المنومة (Hyponotics) فهى مواد تؤدى لفقـــدان الحـــس العميق (تحذير عميق) والنعاس (Lethergy) ومعظمها مشـــتقات لحمـــض الباربيتيوريك (Barbituric acid) وتقوم بعملها من خلال الحـــد مـــن إفـــراز مركب الأستيل كولين فى الشق التشابكى ويزداد فاعليتها بزيادة طول السلسلة الجانبية (R_1 & R_2) و بإحتواء أحداهما أو كلاهما على روابط زوجيـــه كمـــا بالجدول التالى رقم (١٠-٢) :

حامض البربتيوريك

جدول رقم (١٠-٢) :التركيب الكيميائى لمجاميع السلسلة الجانبية (R_1 & R_2) :

المركب		المجموعة R_1	المجموعة R_2
باربيتال	Basbtal	C_2H_5	C_2H_5
لومينال	Luminal	—	C_2H_5
بيوتاربيتال	Butabarbital	$CH(CH_3)(C_2H_5)$	C_2H_5
أميلال	Amylal	$(CH2)_2CH(CH_3)_2$	C_2H_5
نمبوتال	Nembotal	$CH(CH_3)\ (C_3H_7)$	C_2H_5
سيكونال	Seconal	$CH(CH_3)\ (C_3H_7)$	$CH_2\text{-}CH{=}CH_2$

فى حين أن الكيماويات المخدرة تؤدى لفقد الوعى و إسترجاء العضلات ولكن لا تتدخل فى نبض القلب أو سريان الدم أو التنفس حيث تغير شكل البروتينات المفرزة للناقل العصبى (تكسير الروابط الهيدروجينية بالبرويتن فتقل عدد المراكز الفعالة المفرزة و المعدة للارتباط مع أيونات الكالسيوم المحفزة لإفراز الناقلات أو تخفض عدد المراكز الفعالة ببروتين الخلايا الحسية فينخفض تركيز الكالسيوم وينخفض بالتالى إفراز البروتينات الناقلة للسيال فلا تبلغ المخ فيفقد الوعى مثل المركبات التالية رموزها :

(Anithole) (Anise) انيثول

Benzocaine بنزوكايين

(Eugenol) يوجينول Cloves)

(Xylocaine) زايلوكايين

(Cocaine) الكوكايين

(Procaine, Novocaine) بروكايين

(Halothane) الهالوثان

فى حين تؤدى الكيماويات المضادة للإكتيئاب (Anti depressent stimulents) إلى إثارة الجهاز العصبى وتنشيط حيوية الجسم فتعيق النعاس :

- الأدرينالين (Adrenaline) : يؤدى لزيادة ضغط الدم و ذلك من خلال تنشيط عضله القلب وتمدد العضلات الملساء بالرئة فيزداد أخذ الأكسيجين(فيؤدى لمواجهة الجهد عند الصدمات المفاجئة كالخوف)
- إفيدرين (Ephidrin) : فيقاوم النعاس ويقلل الشعور بالتعب .
- أتروبين (Atropine) : فيؤدى لإزاله تشجنات العضلات وتوسيع حدق العين ويستخلص من جذور نبات ست الحسن .
- الكافيين (Caffienc) : كمالموجود بالقهوة والشاى حيث يقاوم النعاس .

(Adrenaline) الادرينالين
Epinephrine

(Atropine) الاتروبين

(Ephedrine) إفدرين

ADRENALINE

NORADRENALINE

أما تأثير الكحولات كالإيثانول عندما يمتص بالأغشية المخاطية المبطنة للحلق والبلعوم و المعدة و الأمعاء حيث يصل فى النهاية للكبد فيتأكسد فى وجود المرافق الإنزيمى (NAD^+) إلى أسيتالدهيد و الذى يتأكسد بدوره إلى حمض أستيك ثم فى النهاية إلى ثانى أكسيد الكربون والماء وطاقه .

والجرعات القليلة منه فاتحة للشهية (٠,١% بالدم) ومنشطة لأجهزة الجسم ومخففه للتوتر والقلق وموسعة للأوعية الدموية فينخفض ضغط الدم

و بأرتفاعها إلى ٠,٣% بالدم تؤدى لاضطراب وخلل عقلى وترنح بـالخطوة (Ataxia) ورجفة و لعثمة بالكلام (Dysarthria) وعـــدم التركـيز و صـداع و حموضة و غثيان ثم غيبوبة (Comma) فالموت . أما التعرض المزمن للكحول فيؤدى إلى تليف كبدى (Hepats encephalopathy) بالأضافة إلـى تلـف غـير عكسى بالجهاز العصبى المركزى .أما كحول المثيانول فبضعـة ملليمـترات تكفى للعمى وثلاثون ملليليترات تكفى للموت حيـث يتأكسـد لفورمـالدهيد يتجمع بالعين ويتفاعل مع بروتين الشبكية والخلايا البصرية . و زيادة أكسـدة الفورمالدهيد إلى حمض فورميك ترفع حموضة الدم فيؤثر على العديد مـن الإنزيمات وتعالج مثل هذه الحالات بتعاطى كحول الإيثانول لتتنافس جزيئاتـة مع جزيئات كحول الميثانول على أنزيـم كحـول ديـهيدروجينيز المؤكسـد للميثانول (Alcohol dehydrogenase) .

$CH_2 = CH - O - CH = CH_2$ (Divenyl ether) ثنائي فنيل إيثر

$C_2H_5 - O - C_2H_5$ (ether) ثنائي اثيل إيثر

$H_2C - CH_2 - CH_2$ (cyclic)
(Cyclo propane) البروبان الحلقي

$CHCl_3$ (Chloroform)

Diethyl stilbestrol (DES)

الباب الحادى عشر

أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز والسموم الفوسفورية العضوية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

أنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterase) :

يتكون إنزيم الأسيتيل كولين استيريز من سلسلة بيتديه يحتوى سطحها على موقعين نشيطين هما :

١. **الموقع الإستراتى : الحفاز (Esteratic site) :**

وهو الموقع المناظر للمجموعة الإسـتـرية ($-CO-CH_3$) للنـاقل(أسـيتيل كولين) ويحمل شحنة موجبة (Possitive charge) . وهو الموقع المسؤل عـن عملية الأستله (Acylation) حيث يرتبط بمجموعة الأسيتات ($-CO-CH_3$) بمـادة التفاعل الأساسية للأنزيم (Substrate) ثم عن عمليات التحليل المائى لمجموعـة الأسيتات المأستلة للإنزيم حيث يستقبل البروتون المنفرد الحر من التفاعل ٠

ويتكون الموقع الإستراتى من المجاميع الدالة التاليـة ، شـكل رقـم (١١-١) :

١-١- مجموعه هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السرين :

حيث ذرة الأكسجين بها ذات نيوكليوفيليه قوية وهو ما ينعكس على قيمة معدل التفكك (Dissociation constant : pK :>١١) حيث تتطور وتتضح صفاتـها بتأثير المجموعات الدالة بالأحماض الأمينية المجاورة على سطح الببتديد .

وترتبط مجموعة هيدروكسيل السلسلة الجانبية لحمض السـرين بمـادة التفاعل الأساسية للإنزيم بالموقع الإسيلى ($-CO-CH_3$) فتحدث عمليـة أسـتلة (Acetylation) وينتج عنها جزيئى إنزيمى مأسـتل (Acetylated enzyme) أو ترتبط بنواة جزئيات السموم الفوسفوري العضوية برابطة المجموعة التاركـة (Leaving group) فتثبط من خلال عملية الفسفرة (Phosphorylation) فينتج عنـها إنزيم مفسفر (Phosphorylated enzyme) أو ترتبـط بنـواة جزيئـات السـموم الكرباماتية العضوية من خلال عمليه كربمة (Carbamylation) فينتج عنـها إنزيم مكربم (Carbamylated enzyme ٠

١-٢- حلقه ايميدازول حمض الهستدين :

وهى حلقه الإيميدازول (*Imidazol ring*) المعلقة بالسلسـلة الجانبيـة لحمض الهستدين (Histidine : His) ٠

وتقوم الحلقة بتنشيط مجموعة هيدروكسيل حمض السرين لتساعد على حدوث عملية الأستلة حيث ذرة نيتروجين الحلقة ذات النيوكليوفيلية الكافية لدخول التفاعل .

$-CH_2-C=CH$ ... HN, N: ... C ... H + H^+

above pH 7

Active ChE

حلقة إيميدازول نشطة(عند pH > ٧)

$-CH_2-C=CH$ ... HN, N:H^+ ... C ... H

below pH 7

Inactive ChE

حلقة إيميدازول نشطة(عند pH < ٧)

١-٣- مجموعة كربوكسيل حامضية (Carboxyl group):

وهى مجموعة كربوكسيل حامضية لم يميز الحمض الأمينى المتصلة بـه لذا يرمز لها بالرمز (C-H) حيث ترتبط ذرة كربـون مجموعـة الكربونيـل القطبية (Carbonyl group) مع الأكسيجين الموجود بمجموعة أسيتات الكوليـن ، شكل رقم (١١-١) .

A-H ... O ... CH ... H ... CH_2 ... HN N

H-A ... CH_2 ... CH_2-OH ... N NH

Acidic group | Basic group 2 | Serine hydroxyl group

Esteratic active site.

شكل رقم (١١-١) : الموقع الإستراتي بسطح إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

٢-الموقع الأنيوني (Anionic site) :

حيث توقع وجود هذا الموقع من قبل نتيجة الإرتباطـــات والنشـــاطات للجزئيات المشحونة والغير مشحونة من مواد التفاعل وسلسلة متشـــابهاتها و المؤدية كمثبطات عكسية موجبة الشحنة ، شكل رقم (١١-٢) .

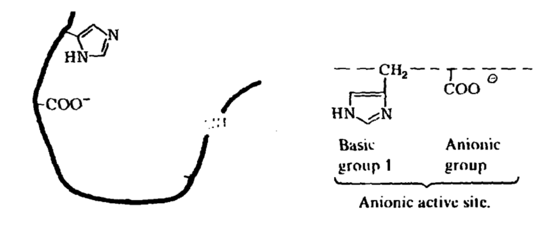
ويحمل هذا الموقع شحنه سالبة وهو المسئول عن توجيهـــه (Orientation) و جذب (Attraction) و ربط (Binding) مادة تفاعلـــة الأساســية الأسـيتيل كولين من الطرف الكاتيونى حيث يرتبط هـــذا الموقـــع بــذرة النيــتروجين الرباعية (Quaternary nitrogen atom) بقوى كولمـــب وهـــى قـــوى تجـــاذب كهروإستاتيكية (Electrostatic Attraction forces) بين أيونين مختلفين فى الشـــحنة فيميل إحداهما لفقد إلكتروناته فى حين يميل الآخر لإكتسابها حيث تلعب هـــذه القوى دور هام فى التوجيه المتخصص (Specific orientation) لجـــذب وربـــط جزئيات السم نحو الشق الفعال بالمستقبل الحيوى و الذى غالبـــا مـــا يكـــون سطح الإنزيم المحتوى على مجاميع متباينة متأينة لحد ما عنـــد أس تركـــيز أيون هيدروجين معين وتظهر أهمية هذه القوى بصفة خاصة مـــع مركبـــات الأكسيم (Oxime compounds) و التى تسارع على إستعاده نشاط الإنزيم بعـــد فسفرته أو بعد كربمته .

فى حين أن قوى الإزدواج القطبى (Dipole - Dipole interaction) فـــهى قوى تجاذب إليكتروستاتيكى بين جزئيات السم والمستقبل من خـــلال الإزدواج القطبى- قطبى (المركزى) حيث أن إحدهما يكون غنى بالكثافة الالكترونيـــة و الآخر فقير بها و بين جزيئى المستقبل (R eceptor) والحامل لنفس مركـــزى الشحنتين لكنها متضادتان فى الإتجاه حيث يظهر التجاذب الإليكتروســـتاتيكى للجزئيات القطبية الأخرى ذات الشحنات المختلفـــة المزدوجـــة (+ ، -) و التى تميل لأن ترتب نفسها فتحد من الإثارة (الإهاجة) الحراريـــة الناجمـــة عن حركتها وذلك فى صفوف من الأقطاب ثنائية الشحنة المختلفة فى نفـــس الوقت تكون متقابلة مع الأقطاب المخالفة فى الشـــحنة بالمســـتقبل فيحـــدث الازدواج القطبى وتكون قوته ٥ كيلو كالورى/ ١ مول حيث يحدث هذا النـــوع من الارتباط خاصة بيـــن جزئيـــات الســـموم الهيدروكربونيـــة الكلورونيـــة ومكونات الجبل العصبى : الوظيفة العصبية .

و يتكون الموقع الأنيونى ، شكل رقم (١١-٢) من المجاميع الدالـــة (Functional groups) التالية :

٢-١-حلقة ايميدازول الحمض الأمينى هستدين (Imidazole ring) :
و هى حلقة الإيميدازول المعلقة بالسلســلة الطرفيــة للحمــض الأمينــى هستدين وهى حلقه قاعدية التأثير وتكون فى صورتها النشطة عند تركـيز أس أيون هيدروجين (pH) أكبر من سبعة . وتقوم بتسهيل عملية التحليل المائى .

٢-٢-مجموعة الكربوكسيل الحامضية (Carboxyl group) :
وهى مجموعة الكربوكسيل المعلقة بالسلسلة الجانبية لحمض الجلوتـــاميك وهى مجموعه متأينة



شكل رقم (١١-٢): تركيب الموقع الأنيونى بسطح جزيئ الإنزيم

و جزيئى أنزيم الكولين إستيريز ، شكل رقم (١١-٣) إما أن يكون :

١-أنزيم أسيتيل كولين استيريز حقيقي:متخصص:أنزيم كرات الدم الحمــراء:
(Acetyl Cholinesterase : A.Ch.E) : True or Specific Acetyl Cholinesterase : Erythrocyte Acetyl Cholinesterase)

و ينتمى هذا الإنزيم لمجموعة إنزيمات كبيرة وهى مجموعة الإنزيمــات المحللة و التى تقوم بالتحليل المائى من خلال كسر أو شــق (Split) مــادة التفاعل الأساسية له (Substrate) وهى الأسيتيل كولين .

ويوجد هذا الإنزيم فى الأغشيه قبل وبعد الشبكية (Pre &Post synaptic) فى المادة الرمادية (Gray matter) بالنخــاع وكــرات الــدم الحمــراء وبموقــع الإتصالات العصبية بالفقاريات (Vertebrate neuromuscular junctions) وتثبيطــه هنا (Inhibition) يعنى موت الكائن الثدى .

ويقوم الإنزيم بتحليل مادة تفاعلة الأساسية وهى الأسيتيل كولين ســريعا (عقب ملليثانيه) فى المقام الأول عن أى مادة تفاعل أخرى حيــث يــزداد معدل تحليله لها بزيادة تركيزها تدريجيا وحتى ٣ X ١٠ ^-٣^ مولر بعدهــا ينخفض معدل تحليله لها تتدريجيا لتثبيطه بها لهذا سمى بالإنزيم المتخصص (Specific Acetyl Cholinesterase) حيث يزال حمض الأسيتيك بالدم بينما الكوليــن تؤخذ بالخلية العصبية و تسخدم لتخليق الأسيتيل كولين مرة أخرى .

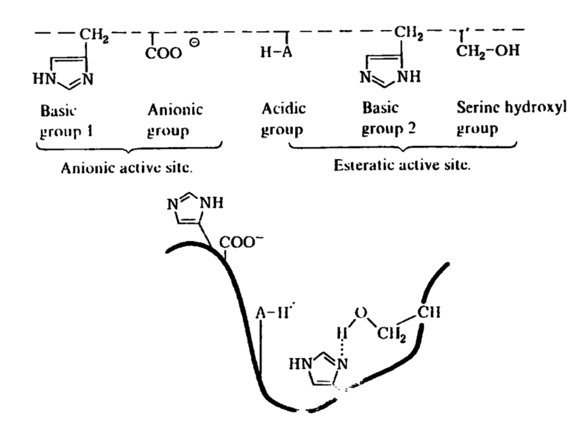
$$(CH_3)_3N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-O-CO-}CH_3 \xrightarrow{\text{Acetyl Cholinesterase}}$$

(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

$$(CH_3)_3N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-O-H} + H^+ + O^-\text{-CO-}CH_3$$

(Choline base : Ch-OH) قاعدة الكولين **(Acetate) أسيتات**

كما يمكنه تحليل الأستيل بيتا كولين (Acetyl B-Choline) و البيوتيل كولين (Butyl Choline) و البيوتريك كولين (Butyric Choline) ولكن بسرعات أقل كذلك يمكن تحليل مادة ترای بيوتريل (Tris butyril) و لا يحلل مادة ميثيل بيوتريل .



شكل رقم (١١-٣): المجموعات الدالة المكونة للموقعين الأستراتى والأنيونى بسطح جزيئ أنزيم الأسيتيل كولين إستيريز

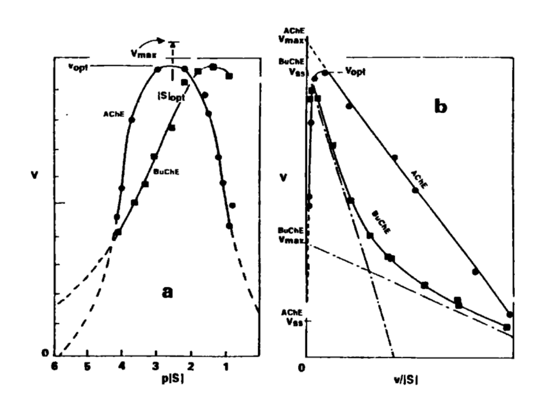
ويلاحظ أن سلوك نشاط الإنزيم فى تحليل مادة الأستيل كولين (مادة تفاعله) بكرات الدم الحمراء فى البداية يزداد بزيادة تركيز مادة التفاعل حيث أفترض أن تكون الناتج الوسطى المعقد: معقد ميخائيل ومنتن (Michaeil & Menten complex) يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر وهو (ES_2) :

$$E + S \xrightarrow{K_s} ES \xrightarrow{K_2} E$$

الأنزيم — مادة تفاعل الأنزيم

$$ES \xrightarrow{K_{ss}} ES_2$$

ويتوقع قيم لوغاريتم تركيز مادة التفاعل P (s) فى مقابل سرعة التفاعل (V) نحصل على منحنى ناقوس متماثل شكل رقم (١١-٤)



شكل رقم (١١-٤): أ-منحنى تحليل مادة الأستيل كولين بإنزيم الأستييل كولين استيريز .(A. . Ch.E) و أنزيم البيوتريل كولين استيريز (.Bu.Ch.E)

ب-منحنى يمثل توقيع قيم V/(S) مقابل (V) لكلا الإنزيمين السابقين حيث: $V_{max} > A.Ch.E.V_{ss}$

$V_{max2} < Bu.Ch.E.V_{ss}$

حيث :

$$V = V/1+K_s(S) + ((S)/ K_{ss})$$

و بتفاضلها نحصل على :

$$d(V-1)/D(S) = K_s . d (s_i^{-1}/(d(_s) + K_s^{-1}$$
$$V = V_{opt} . d(v^{-1})/ds = 0$$
$$(S)_{opt} = (K_s .K_{ss})^{-1/2}$$
$$V/V_{opt} = 1+ (K_s .K_{ss})^{-1/2}$$

حيث قياس :

V و K_s و K_{ss} ثوابت هامة كصفات مميزة لمادة التفـــاعل ويســـهلوا وجود مقارنة كمية بين مادة تفاعل وأخرى .

وهذا الإنزيم هدف للمثبطات الإنزيمية مثل أفراد مجموعة الســـموم الفوسفورية العضوية بعائلاتها المختلفة وكذلك مجموعة السموم الكرباماتية .

ويوجد هذا الإنزيم في الجهاز العصبي المركزى فقط بالحشرات ولــهذا فمن الخطأ الذكر بأنة يوجد فى الإلتقاء العصبي العضلى و التى ربما تحتــوى على الناقل العصبي جلوتامات كذلك فقد ذكر وجوه فقط بعضــــلات حشـــرة . (Criket)

٢ -أنزيم الكولين أستيريز الكاذب:الغير متخصص:البلازمى :

(Pseudo Cholinesterase : Non-Specific Cholinesterase : Plasmic Cholinesterase)

ويسمى هذا الإنزيم ببساطة بانزيم كولين اســـتيريز (Cholinesterase) أو أنزيم البيوتريل استيرز (Butyryl esterase) .

ويوجد بالنخاع و بالمخ والبلازما أساسا والبنكرياس والكبد و الأنســـجة العصبية والجهاز العصبي بالحشرات حيث يمنع الأسيتيل كولين من المـــرور من عضو لأخر . و مادة تفاعلة الأساسية هى البيوتريل كولين ثـــم البيوتيـــل كولين و البنزويل كولين .

وتزداد سرعة تحليله لمادة تفاعله الاساسية وهى البيوتيل كولين ينقص تركيزها فأقصى نشاط تحليلى له يكون عند تركيز ٣×١٠^-٣ مولر وزيادتها عن ذلك لا يثبط الإنزيم كما يزداد نشاطه بزيادة طول السلسلة الكربونية فهو أنشط على بيوتيرات الكولين عن الاسيتيل كولين .

وتثبيط هذا الإنزيم لا يؤدى لضرر واضح حيث يتم فى الغالب بـــدون أعراض تظهر الكائن ولكن مستوى التثبيط الحادث يعـــد كمعيـــار (Index) لقياس درجة التسمم حيث يتميز الإنزيم بشدة حساســـيته لمركـــب الشـــردان أوميا (Octa Methyl Pyro Phosphate : OMPA) بما يعادل ١١٣٠٠ مـــره قـــدر حساسية إنزيم الأسيتيل كولين استيرز الحقيقى المتخصص وتقل هذه النســـبة إلى ٤٢٠٠ مره مع مركب ميبا فاكس (Mipafax) .

$$((CH_3)_2N)_2\ P(O)\text{-}O\text{-}P(O)\ (N(CH_3)_2)_2$$

(OMPA : Scharadan) أوميا: شردان

$$((CH_3)_2CH\text{-}HN)_2\ \ P(O)\text{-}O\text{-}P(O)\ (NH\text{-}CH\text{-}(CH_3)_2)_2$$

(Iso –OMPA) أيسو أوميا

$$((CH3)2CHHN)2\text{-}P(O)\ F$$

(Mipafax) ميبافاكس

وتوجد أشكال متعددة للإنزيم الواحد و المسماه بـــالأيزوزيم (Isozymes) أو شبيهات الأنزيـــم و أمكـــن فصلـــها بـــالتفريد اللونـــى الدقيـــق الكـــهربي : الأليكتروفوريسس : (Electrophorasis) وقد يشار إليـــها بالأشـــكال الجزيئيـــة العديدة (Multi molecular forms) فكل منها تحت تحكم جينى منفصل أكثر منه تجميع نتيجة طريقة أستخلاص معينه أو تجهيز معين ، وجميع هذه الأشـــكال تشترك فى صفاتها المساعدة (Catalytic) وتختلف فـــى درجـــة حساســـيتها بالنسبة للمثبطات .

وتتأثر حركية (كينيتيكية)هذا الإنزيم من حيث سرعة تحليله لمـــادة تفاعلــه الأساسية بعدة عوامل منـــــها :

أس تركيز أيون الهيدروجين (pH-effect) حيث يتـــم التفـــاعل بالمحـــاليل المائيه للنظام الحيوى الأنزيمى نتيجة الإصطدام المتكرر لجزيئـــــات المـــادة (Frequency of collision) مع الماء و الذى يشغل الحيز الأكبر حيث تصطـــدم جزئيات الماء مع روابط مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) فتتفكك :

$$(CH_3)_3N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-O-CO-}CH_3 \xrightarrow{\text{Acetyl Cholinesterase}}$$

(A cetyl Choline : A.Ch.) أسيتيل كولين

$$(CH_3)_3N^+\text{-}(CH_2)_2\text{-O-H} + H^+ + O^-\text{-CO-}CH_3$$

(Choline base : Ch-OH) قاعدة الكولين (Acetate) أسيتات

وتتوقف طبيعة الإنزيم البروتينية الكهربية بصفة رئيسية على طبيعـــة التركيب الكيميائى البنائى لها من أحماض أمينيـــة أمفوتيريـــة (Ampholytes) حيث تسلك فى الوسط الحامض سلوك القواعد فتتأين وهنا تكــــون مجـــاميع الكربوكسيل غير متأينة :غير متفككة (Un-dissociation) بينما تكون مجــــاميع الأمين فى صورة متأينة و تحمل شحنة موجبه :

$$-NH_2 \underset{\text{HOH}}{\overset{\text{وسط حامضى}}{\rightleftarrows}} NH^+_3 + OH^-$$

بينما تسلك فى الوسط القاعدى سلوك الأحماض فتتأين : تتفكك مجـاميع الكربوكسيل وتحمل شحنة سالبة :

$$-COOH \underset{HOH}{\overset{\text{وسط قاعدى}}{\rightleftharpoons}} COO^- + H_3O^+$$

وهذا ما يتيح لها قابليه الاتحاد مع مادة تفاعله (الأسيتيل كولين) حيث يكون الأنزيم نشط في مدى معين من تركيز أس أيون الهيدروجين و يسمى بالمدى الأمثل (Optimum limit) ، شكل رقم (١١-٥) و يرجع تأثيره إلي :

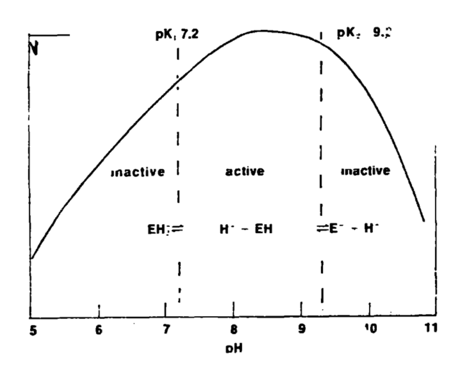
- السرعة القصوى (Max. velocity) لمدى التفاعل الأنزيمي .
- موائمة الأنزيم (Enzyme affinity) بين الأنزيم ومادة تفاعله الأساسية

بحيث يكون الإنخفاض في أي من الجهتين للمدى الأمثل لدرجة تركيز أيون الهيدروجين راجعاً إلي :

- الانخفاض في درجة التشبيع للأنزيم بمادة تفاعله لحدوث تغير في تأين مراكزه النشطة
- أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني للأنزيم (Enzyme configuration)
- أو لحدوث تغيير في التركيب التكويني لمنشطات الأنزيم
- أو لحدوث تأثير على مادة تفاعله .

ومن هنا يمكن التغلب بعض الشيء على ذلك باستخدام تركيزات عالية من المادة المتفاعلة لتشبيع الإنزيم عند درجات تركيز أيون الهيدروجين المختلفة .

ويلاحظ أن منحنى تركيز أس أيون الهيدروجين لإنزيم البيوتيل كولين استيرز (Butyl Choline esterase : Bu.Ch. E.) يزداد في نفس مسار منحنى الأسيتيل كولين استيرز ولكن النشاط لم يبدأ في الإنخفاض حتى بعد حدود تركيز أس أيون الهيدروجين من ٩-١,٥ .



شكل رقم (١١-٥) : تحليل الأسيتيل كولين بفعل أنزيم الأسيتيل كولين استيريز كدالة لمستوى تركيز أس أيون الهيدروجين

كذلك يوضح المنحنى تأثير أس تركيز أيون الهيدروجين على سلوك المجموعات الدالة (Function groups) للأحماض الأمينية المكونة لسطح مواقع الأنزيم فذرة الهيدروجين بالإنزيم تكون منظمة لأن بعد وصولها للدرجة القصوى فى منطقة أس تركيز أيون الهيدروجين = ٨ فإن نشاطها ينخفض مرة أخرى مشيرا إلى مجموعة متأينة لها ثابت معدل تفكك (pK_2) فى حدود ٩,٣ و تتأين مجموعة الهيدروكسيل على بقايا الحمض :

$$-OH \longleftrightarrow -O^- + H^+$$

نشطه عند pH > ٩   غير نشطه عند pH < ٩

كذلك تتوقف سرعة التفاعل الإنزيمى لحد كبير على درجة الحــرارة (وذلك عند ثبات العوامل الأخرى) فتزداد سرعة التفاعل الإنزيمى للضعــف أو الثلاثة أضعاف بارتفاع درجة الحرارة عشر درجات مئويـــة وذلــك فـــى نطاق مستوى الحرارة المثلى واللازمة لتنشيط جزيئاته فتزيد من كمية الطاقة الحركية للجزئيات و بالتالى تزداد سرعة إصطدامها بمادة التفاعل .

والمنحنى التالى ، شكل رقم (١١-٦) يبين أن تأثير درجـــة الحـــرارة يكون فى أتجاهين :

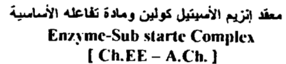
- الأتجاه الأول : حيث تؤدى زيادة درجة الحرارة إلـــى زيـــادة معـــدل تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين بملامسة الأنزيم فتبلغ ذروته نتيجـــة زيادة السرعة الأبتدائية (V.) تدريجيا بأرتفاع درجة الحرارة حتى درجـــة الحرارة المثلى (C Opt.) وبلوغ السرعة القصوى (V_{Max}) لتأثيرها على :
- زيادة موائمة الإنزيم لمادة تفاعله الأساسية أى على ثابت التفاعل

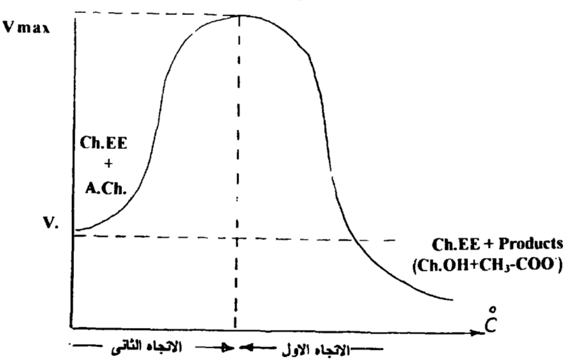
$$\underset{\text{الأنزيم}}{EOH} + \underset{\text{الأسيتيل كولين}}{A.Ch.} \underset{K_{-1}}{\overset{K_1}{\rightleftharpoons}} \underset{\text{معقد الأنزيم و مادة تفاعله}}{[EOH_A.Ch.]} \xrightarrow{K_2} \underset{\text{الأنزيم حر}}{EOH} + \underset{\text{قاعدة الكولين}}{Ch.OH} + \underset{\text{الحمض}}{AH}$$

- سرعة تكوين المعقد الوســـطى (Enzyme substrate complex) وســـرعة تفككه وتحوله لنواتج تفاعل (قاعدة الكولين و الخلات) أى على معـــدل ثابت التفاعل (K_2) أى على سرعة تأين مكونات وسط التفاعل .
- و خلال المدى الحرارى الأمثل للإنزيم لا يحـــدث أى تـــأثير علـــى معدل ثبات الإنزيم من حيث تكوينه البنائى البروتينى التكوين .
- تأثيرها على جاذبية الإنزيم للمنشطات الموجودة بوسط التفاعل .

• الأتجاه الثانى : حيث يؤدى أستمرار أرتفاع درجة الحــــرارة لنقــص معدل التفاعل تدريجيا حيث ينصب تأثير أرتفاعها عن درجة الحـــــرارة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدى لزيادة فقـــده التدريجى للنشاط : الفاعلية الأنزيمية (Enzyme activity) .

ومعدل ثبات الأنزيم (Enzyme stability) حيث ينصب تـــأثير ارتفاعــها عــن الدرجة المثلى على التأثير الضار لها على ثبات الإنزيم مما يؤدى لزيادة فقده التدريجى للنشاط (الفاعلية) . وتغير معدل ثبات الإنزيم يكون لحدوث تغيـــير فى الصفات الطبيعية لبروتين الإنزيم أى تشوة بروتين الإنزيـــم(Denaturation) لتفكك الروابط الهيدروجينية و التى تكسبه الشكل الفراغى المميز .





شكل رقم (١١-٦) : تأثير أرتفاع درجة الحرارة على تفاعل التحليل المائى للأسيتيل كولين

وعليه فعند تثبيط الإنزيم (فى وجود الإيزرين مثلا) كحمض ثلاثى البروتون حيث معامل ثابت التفكك له (pK_a) = ٨ و الشحنة الموجبة فيه تكون عند أس تركيز أيون الهيدروجين أقل من ٨ وهو ما يشير لوجود مركز أنيونى بالأنزيم .

ولقد أختبر إرتباط سلسله متشابهة من المركبات الأليفاتية و كذلك الأمينات كمركبات أساسيه لتقدير التوزيع النسبى لقوى كولمب (Coulombic forces) مقارنه بقوى فان درفالس (Vander walls) بالموقع الأنيونى .

كذلك أستخدمت سلسلة مونو و داى و تراى و تترا ميثيل و التى تسمح مساحة كل مجموعة ميثيل بالإرتباط ثم تقدير قيمة ثابت الأتزان المؤدية لتثبيط تنافس للأنزيم (K_1) .

ففى سلسلة الميثيل أمونيوم تنخفض قيمة (K_1) بزيادة عدد مجاميع الميثيل وهو ما يشير لأن قوى إرتباط فان در فالس تساهم بدو هام فى الإرتباط والأكثر من ذلك مجاميع الميثيل على الكولين. وبمقارنه قيمة (K_1) للصورة المعطية للبروتون بمركب داى ميثيل أمينو إيثانول على ذرة كربون الأيسو أستر و كحول الأيسو أميل فان الإسهام يعزى لقوى كولمب فالصورة المشحونه للداى ميثيل أمينو ايثانول أنشط ٣٠ مرة قدر الصورة الغير مشحونة للايسو أميل وهو ما يفترض فيه وجود شحنة سالبة .

$(CH_3)_3N^+_CH_2_CH_2OH$

داى إيثيل امينو إيثانول

PHYSOSTIGMINE

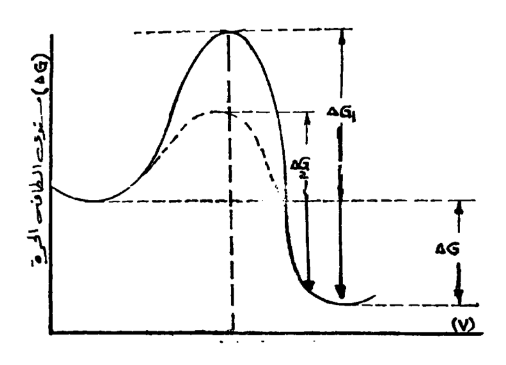
PROSTIGMINE

حيث أن تأثيرها هو محصلة تأثيرها على المراحل المختلفة للتفاعل الإنزيمى .

ويؤدى وجود الإنزيم فى وسط تفاعل التحليل المائى للأستيل كولين شكل رقم (١١-٧) إلى خفض طاقه التنشيط اللازمة لتحليل الأستيل كولين وتكوين

المركب الوسطى المعقد و سرعة التفاعل هنا لا تكون طردية ولكن تصـــل أقصاها عند تحول جميع جزيئات الإنزيم و الأستيل كولين إلى معقد وســـطى أى أن وجود الإنزيم هنا لا يغير من ثابت الأتزان الكيميائى و المعتمـــد هنـــا على معدل التغير فى الطاقة الحرة (ΔG) للمادة الأساسية للتفاعل وحيـــث أن قيمة الطاقة الحرة ثابتة ولم تتغير سواء فى وجود الإنزيم أو فى عدم وجـــوده فالإنزيم هنا لم يغير من ثابت الأتزان و إنما يخفض من كمية الطاقة اللازمـــة للتشيط بمقدار(ΔG_1 _ ΔG_2) ، شكل رقم (١١-٧) .

وعند ثبات تركيز مستوى الإنزيم مع تغير تركـــيز الأســـيتيل كوليـــن وتمثيل ذلك بيانيا للحصول على منحنــــى تقدمـــى ذو مرحلتيـــن (هزلولـــى Hyperbolic) شكل رقم (١١-٨) ، ففى بداية التفاعل تتحد جزئيات الإنزيـــم بالأسيتيل كولين لتكوين العقد الوسطى حيث تتناسب سرعة التفاعل طرديا مع تركيزاتها المنخفضة ، و بزيادة تركيزها تزداد سرعة التفـــاعل تتدريجيـــا (المرحلة الأولى وهى تفاعل من الدرجة الأولى حيث تصبح جزيئات الإنزيم



شكل رقم (١١-٧) : أثر وجود وعدم وجود الإنزيم على الطاقة اللازمة لتحلل مادة الأستيل كولين

مشبعة بالاسيتيل كولين ويصل التفاعل لأقصى سرعة (V_{Max}) وهنا يكـــــون معدل سرعة التفاعل هو إختفاء مادة الأسيتيل كولين :

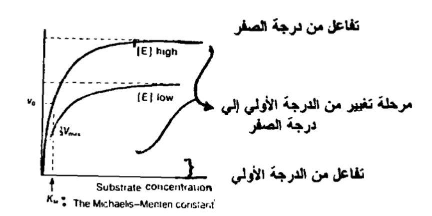
$$V=d(A.Ch.)/dt$$

وبعد وصول المنحنى لسرعته القصوى فان أى زيادة فى تركيز الأسـتيل كولين يؤثر على التفاعل ويصل لمرحلته الثانية وهو تفاعل من درجة الصفـو (Zero Order Reaction) و إنخفاض سرعته ترجع لتكوين مركب وسطى غــير فعال أولا لإرتفاع الأسيتيل كولين وانخفاض الماء بوسط التفــــاعل . و يتــم تحويل المنحنى لخط مستقيم بأخذ مقلوب قيم معادلة الخــط المســتقيم وذلـــك بتوقيع قيم $1/(S)$ مقابل $1/(V)$ ومنه نجد أن :

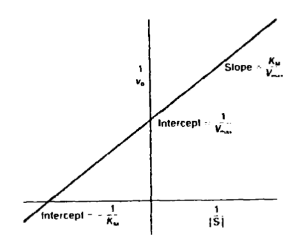
$$1/V = K_m/V_{max} + 1/V_{max}$$

أو باستخدام طريقة (Hanes) وذلك بضرب معادلة (Line Weaver) x (S) فنحصل على المنحنى (ج) وذلك بتوقيع قيم (S) مقابل قيم (S/V) ومنه نجد أن :

$$V/S = K_m/V_{max} + S/V_{max}$$



منحني تقدمي (هزلولي) ذو مرحلتين



منحني ناتج من توقيع قيم (1/S) في مقابل قيم (1/V)
(Lineweaver-Burk plot)

<u>شكل رقم (١١-٨)</u> : منحني تحليل مادة الأسيتيل كولين بأنزيم الكولين استيريز

وعند وجود تركيز عالى من الأسيتيل كولين فانه يثبط الإنزيم حيث يفترض مكان نشط به (موقع أنيونى) والتفاعل مع مركب وسطى أسيلى (Acyl intermediate) فإن هناك تفسيران لحدوث عملية التثبيط :

- أحتمال إرتباط جزئيات مادة التفاعل مع مجموعه الأستر بالموقع الإستراتى .

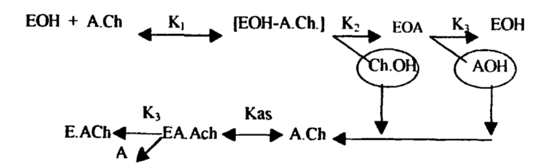
و أحتمال إرتباط جزيئى آخر من مادة التفاعل مع مجموعة بالموقع الأنيونى من خلال ذرة النيتروجين الرباعية .

وهنا يكون الناتج الوسطى المعقد الخاص [EOH_A.Ch.] يتضمن تكوين ناتج وسطى معقد آخر هو $[EOH_A.Ch.]_2$ غير نشط :

$$EOH + A.Ch \longleftrightarrow [EOH\text{-}A.Ch.] \xrightarrow{K_2} EOH + Ch.OH + AH$$

$$[EOH\text{-}A.Ch.] \xrightarrow{K_{ss}} [EOH\text{-}A.Ch.]_2$$

- إفترض تكوين معقد وسطى إنزيمى وهنا فأن الاحتمال الثانى يتضمن أرتباط جزيئى ثانى من مادة الأسيتيل كولين بواسطة ذرة النيتروجين الرباعية الموجبة بالموضع الأنيونى الناتج بالإنزيم المأستل أى يتكون : [EOH-A.Ch.]



والمعقد المتكون الأخير يتحكم فيه ثابت التفاعل (Kas) وهو غير نشط عندما تكون (a) و(k_3) تساوى صفر : أى أن التفاعل يتبع معادلة ميكـــائيلس اذا كانوا قيمة (K_m) ثابتة عند قيم مختلفة من (V) (S) وكلما صغرت قيمـــة (K_m) زادت الموائمة الإنزيمية لمادة تفاعله أو للمثبط .

أما من حيث تأثير مستوى تركيز أنزيم الأسيتيل كولين استيرز (Enzyme concetration) على حركيات التفاعل الإنزيمى الذى يلامسه ، فتتناسب سرعة التفاعل طرديا عندما يكون تركيز الإنزيم أقل بكثير من تركيز مادة الأســيتيل كولين ، فعندما يكون تركيزه عالى فانه يبدأ فى تحليلها عن تركيزات مرتفعـة من الإنزيم . ويلاحظ ثبات قيمة السرعة الابتدائية للتفاعل (V.) مـــع زيـــادة تركيز التفاعل عند مدى معين وذلك لتشبيع الإنزيم بمادة تفاعله وعليه فـــأى زيادة فى تركيز مادة التفاعل لا يقابلها زيادة في الســـرعة (V.) . فتركـــيز الإنزيم الحر عند مادة تفاعله [S] =٥ x ١٠$^{-٣}$ ضئيل جدا ويمكن إهمالـه لان جميع جزيئات الإنزيم تكون فى الصورة (ES) وتكون الكمية الكلية لنواتـــج التفاعل خلال الخمس دقائق الأولى عندما تكون تركيز التفـــاعل [S] = ٢ x ١٠$^{-٣}$ حيث تكون هذه القيمة منحصرة بيـــن ٥×١٠$^{-٤}$ و ٥×١٠$^{-٣}$ وعليـــه يكون :

$$V. = Vmax = 0.25$$

وعليه يسير التفاعل خلال الخمس دقائق بدون تغير ملحوظ فى تركـــيز مادة التفاعل وعليه تكون النواتج ٥×٠,٢٥ = ١,٢٥ ميكرومول /ملـــل و إذا ما زاد تركيز الإنزيم بمقدار ٤ مرات [illegible] قيمة :

- km: ثابتة لا تتغير لأنها لا تعتمد على تركيز مادة التفاعل [S]
- V_{max}: ٠,٢٥×٤ = ١,٠ ميكرومول /ملل لأن تركيز الإنزيم زاد بالتفاعل ٤ مرات :
- (V.): V_{max} x ٥ /٥ +km =٥×١٠$^{-٦}$ ×١/٥×١٠$^{-٦}$+ km

ومنها يمكن التعرف على قيمة Vmax و km من الرسم الموقع (Line Wever Burk) فعلى سبيل المثال عند تفاعل أنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع

الأسيتيل كولين وفى وجود مثبط قوى فوسفورى عضوى ٢.٢×١٠^-٤ حيث تركيز الإنزيم ثابت وفى وجود أو عدم وجود المثبط .

كما سبق يكون التفاعل تنافسى :إذا زادت قيمة km مع ثبات قيمةVmax

و يكون التفاعل غير تنافسى: إذا إنخفضت قيمة Vmaxمع ثبات قيمةkm

وعليه تكون قيمة

$$K_I = \{ [I] / [K_I] + 1 \}[1/V_{max}]$$

أى أن :

$$[I] / [K_I] +1 = 1/-K_m$$

ويمكن حساب تركيز Es_2 Es_1 لمعقد الإنزيم و مادة تفاعله بمعادلة شيرمرن

<u>جدول رقم (١١-١)</u> : تأثير تغير تركيز مادة التفاعل على حركية الأنزيم

تركيز مادة التفاعل (S) مول/ليتر	السرعه الابتدائيه (V..) : ميكرومول/د	السرعه الابتدائيه(V..) : ميكرومول/د
١×١٠^-٤	٢٨	١٨
١,٥×١٠^-٤	٣٦	٢٤
٢,٠×١٠^-٤	٤٣	٣٠
٥×١٠^-٤	٦٣	٥١
٧,٥×١٠^-٤	٧٤	٦٣

فاذا كانت S_1= ١٠^-٢ ميكرومول

S_2 = ١٠^-٤ ميكرومول

Km = ١٠^-٤ ميكرومول

E_I =١٠^-٨ ميكرومول

فتكون

$$Es = [EI] [S] / [S] + Km$$

$= ١٠^{-٨} \times ١٠^{-٢}$

$= ١٠^{-٢} \times ١٠^{-٤}$

$= ١٠^{-٤} \times ١٠^{-٨}$

$= ١٠^{-٤} \times ١٠^{-٤}$

التحليل المائى للأسيتيل كولين أنزيميا :

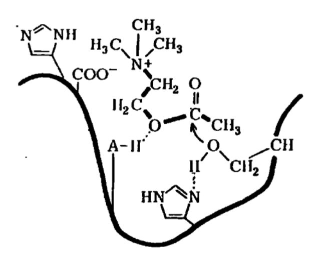
تمر عمليه التحليل المائى لمادة تفاعل الإنزيم الأساسية (الأستيل كوليـــن) لأنزيم الاسيتيل كولين استيريز بالخطوات التالية :

١-خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية(Enzyme substrate complex) :

تتوقف درجة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الاساسية علـــــى درجـــة الموائمة أو الميل بين التركيب الفراغى لجزيئات الإنزيم ومادة تفاعله والتـــى توصف بقيمة ثابت التفكك (Dissociation constant) ، شكل رقم (١١-٩) حيث:

$$\text{EOH} + \text{A.Ch} \underset{K_{-1}}{\overset{\text{(Affinity :Ka)الموائمه}}{\rightleftharpoons}} [\text{EOH-A.Ch.}]$$

الأنزيم	مادة تفاعل الأنزيم		معقد الأنزيم و مادة تفاعله
Enzyme	Substrate		Enzyme-substrate complex



Enzyme substrate complex
("Michaelis complex")

<u>شكل رقم (١١-٩)</u> : خطوة تكوين معقد الإنزيم ومادة تفاعله الأساسية

ويتكون المعقد بأتصال ذرة كربون مجموعـــة الأســيتات بالمجموعــة القاعدية مع الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) برابطة تعاونية مماولــة من جانب واحد (Co- oridinate covalent bond).

وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K_1) وقد يتحلل المركب المعقد مرة أخرى فى الإتجاه العكسى ليتكون الإنزيم حر مرة أخرى ومادة تفاعلـــه الأساسية:تفاعل عكسى (Reversible reaction) ويمثلها معدل ثابت التفاعل (K_{-1}) ويلاحظ أن تركيز المعقد المتكون ثابت طالما أن قيمة الثابت (K_1) أكبر مــن قيمة الثابت (K_{-1}) أى طالما أن هناك تركيزات من معقد الإنزيـــم ومـــادة تفاعله فى حالة مستقرة ثابتة (Steady state) ولأن سرعة تكوينه = سرعة تحلله أى أن :

$$K_1[E][S] = K_2[E][P] = K_{-1}\{E][S] = K_2[ES]$$

$$E[K_1[S]] + K_2[p] = ES[K_1 + K_2]$$

$$E/ES = [K_{-1} + K_2] / K_1[S] = K_2[P]$$

$$= K_{-1} + K_2 / K_1[S] + K_{-1} + K_2 / K_2[P]$$

وعند بداية التفاعل فإن كميات من النواتج (P) تكون قليلة جدا وعليه يكون معدل التحلل فى الإتجاه العكسى (K_{-1}) قليل جدا ويهمل فتصبح :

$$E/ES = K_{-1} + K_2 / K_1[S]$$
$$= Km/[S] = E\text{-}Es/E = E/Es = E/Es - 1 = Km/[S] - 1$$
$$Es = [ET][S] / Km + [S]$$

وذلك لأن : $ET/Es = Vmax/V$

$$Vmax / V = 1\text{-}Km/S$$

$$V = Vmax . S / Km + S$$

وتبعاً لإفتراض ميخائيل ومنتن لحالة الإتزان الموجـــودة بيـــن تركـــيز الإنزيم (E) ومادة تفاعله (S) والمركب الوسطى (ES) فهنا تكون :

قيمة ثابت التفكك $Km = K_2$

وكلما زادت قيمة (km) إنخفض ميل الإنزيم لمادة تفاعله :

$$d(ES) = Km + [EC] [S] /C$$

$$C = [E] [S] / d + S$$

وبفرض أن معدل سرعة التفاعل تتحدد بمعدل تحويل المركب الوســطى (ES) و تتناسب طرديا مع تركيزة :

$$V = C.K_2 = K_2 [E] [S] / d + S = K_2 [E] [S] / Km+ [S]$$

$$V = Vmax [S] / Km + [S]$$

وعندما يكون تركيز الإسيتيل كولين مرتفع جدا أو حدث تثبيـــط للإنزيـــم فان قيمة [S] تكون أكبر من أو تساوى **Km** فتختصر المعادلة الى:

$$V = Vmax = K_2 [S]$$

وهو تفاعل من درجة الصفر ويطلق على سرعته السرعة القصوى

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين = **Km** تختصر المعادلة إلى :

$$V = Vmax /C$$

وهو التعريف الرياضى لثابت ميخائيل ومنتـــن لتركـــيز مـــادة التفـــاعل والتـــى تعطى Vmax/2

وعندما يكون تركيز الأسيتيل كولين أقل من أو يساوى **Km** تصبح المعادلة كما هى ويكون تفاعل من الدرجة الأولى :

$$V = Vmax [S] / Km + [S]$$

$$V = Vmax / Km . [S] = K_2$$

ولقد قدم (Halden & Bugg) تحليل رياضى آخر مختصر وهو :

عندما تكون قيمة km كبيرة يكون معدل التحليل كبير وبالتالى لا يمكننـــا إفتراض وجود أتزان بين تركيز الإنزيم والأسيتيل كولين والمعقد الوســـطى المتكون :

إذن الزياده بتركيز المركب الوسطى [ES] =

معدل تكوين المركب الوسطى [ES] _ معدل التفكك [S+E] _ معدل التحليل[S,P]

$$dES/dt = K_1[ES] [S] + K_{-1} [C] - K_2 [C]$$

وبعد بدء التفاعل بفترة تكون سرعة تكوين المركب الوسطى **[ES]=** سرعة تحلله أى أن معدل التغيير فى تركيزة = صفر أى أن معدل التغير فى تركيزه **d[ES]/dt** = صفر

$$C = K_1 [E] [C] / K_1 [S] + [K_1 + K_2]$$

و بما أن $V= CK_2$

$$V = K_1K_2 [E] [S] / [S] + [K_1+K_2/K_1] = K_2 [E] / S =Km$$

وعندما يكون معدل التفكك K_{-1} أكبر من معدل التحول يكون :

ثابت التفكك للمركب الوسطى **$K_2 / k_{-1} =$ km**

وتكون السرعة الابتدائية **(.V) تساوى :**

$$V. = E[K_1K_2][S] - K_1K_2 [P] / K_1[S] + K_2 [P] + K_1K_2$$

$$= E[K_1K_2][S] / K_1 [S] + K_1K_2$$

$$= K_2 [S] [E] / Km + [S]$$

وذلك لأن : **1/Km = K1 / [K1+K2]**

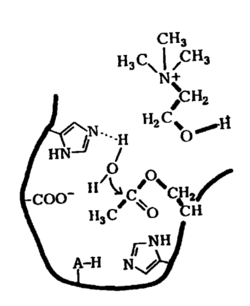
٢-خطوة تحلل معقد الانزيم وماده تفاعله وتكوين الأنزيم المأستل وإنفــراد قاعده الكولين :

(Hydrolysis of enz.- substrate complex and formation of Acetylated Enz.)

حيث تلى خطوة تكون معقد الإنزيم ومادة تفاعله خطوة أســتلة الإنزيــم (Acetylation) لتكوين رابطة هيدروجينية بين الموقع الأنيونى بالأسيتيل كوليـن و ذرة هيدروجين جزيئى الماء المتحلل بوسط التفاعل أما أيون الهيدروكسـيل المتبقى من جزيئى الماء المتحلل فيرتبط بهيدروجين مجموعة هيدروكســـيل حمض السرين بالموقع الإستراتى وهنا يعاد تكوين جزيئى الماء المتحلل ثانيـا بينما تظل مجموعة الأستيات مرتبطة بباقى مجموعة هيدروكســيل حمــض السرين بسطح الإنزيم فيصبح الأنزيم مأستل (Acetylated enzyme) وتمثل هــذه الخطوة بثابت معدل التحلل (K_2) شكل رقم (١١-١٠) :

$$[EOH\text{-}A.Ch.] \xrightarrow[HOH]{(Acetylation)\ \text{أستله}} EOA + Ch.OH + HOH$$

معقد الأنزيم ومادة تفاعله — أنزيم مأستل — قاعدة الكولين



Hydrolysis of acetylated AChE

شكل رقم (١١-١٠) :خطوة تحلل معقد الإنزيم ومادة تفاعله وإنفراد قاعدة الكولين وتكوين جزيئى الإنزيم المأستل (Acetylated enzyme)

٣-إنفصال الأستيات وإنفراد الأنزيم حر(Deacetylation and Enzyme Recovery)

وهنا تحدث عملية تحليل مائى لجزيئـــى مــاء آخــر فــترتبط مجموعــة هيدروكسيل جزيئى الماء المتحلل بمجوعة الأسيتات (بعد كسرالربطة بينـــها وبين باقى هيدروكسيل حمض السرين بالإنزيم) وتنفرد مجموعة الأسيتات بينما تسترد مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بــالإنزيم ذرة هيدروجيــن الماء شكل رقم(١١-١١) وهنا يستعيد الأنزيم نشاطة مرة أخــرى (Recovery) بعد إزالة أيون الخلات وتمثل هذه الخطوة بثابت معدل التفاعل (K3):

EOA	Deacetylation ⟶	EOH	+ CH3-COOH
أنزيم مأستل	آزالة الأستله(HOH)	أنزيم حر	الأسيتات

<u>شكل رقم(١١-١١)</u>:خطوات أزالة الأستلة وإنفصال الأستيات وإنفراد الإنزيم حر مرة أخرى

ويمكن إجمال المعادلات الثلاثة السابقة فى معادلة واحـــدة لمزيـد مــن التوضيح :

$$EOH + A.Ch \underset{K_{-1}}{\overset{(Affinity : Ka) \text{ المواءمه}}{\rightleftharpoons}} [EOH\text{-}A.Ch.]$$

الأنزيم مادة تفاعل الأنزيم — معقد الأنزيم و مادة تفاعله

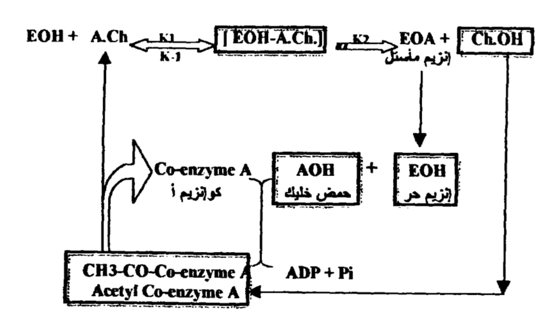
$$[EOH\text{-}A.Ch.] \xrightarrow[HOH]{(Acetylation\ K_2) \text{ أستله}} EOA + Ch.OH + HOH$$

معقد الأنزيم ومادة تفاعله — أنزيم مأستل — قاعدة الكولين

$$EOA \xrightarrow[(HOH) \text{ أزالة الأستله}]{(Deacetylation\ K_3)} EOH + CH3\text{-}CO\text{-}OH$$

أنزيم مأستل — أنزيم حر — الأسيتات

ويلاحظ أن الخطوات الثلاثة السابقة تتم بسرعة عالية جدا عدا الخطـــواة الأخيرة (إزالة الأستلة) والتى يمثلها معدل ثابت التفـــاعل (K_3) خاصـــة بالفقاريات لذا تعد هى العامل المحدد (Determenant factor) والمتحكـــم فـــى باقى خطوات تحلل مادة التفاعل وإنفراد الإنزيم حر مرة أخـــرى وتســتغرق هذة الخطواة ١٠٠ ميكروثانية ٠ والشكل التخطيطى التـــالى رقـم (١١-١٢) يمثل تخطيط لتكوين وتحلل الأسيتيل كولين :



شكل رقم(١١-١٢):رسم تخطيطى يوضع كيفية تخليق وتحلل الأستيل كولين

والجدول التالى رقم (١١-٢) يوضح الأعراض المختلفة الناشئة بالجهاز العصبىالمركزى و الجهاز العضلى (مناطق الإتصال العصبى العضلى وعقد الجهاز الباراسمبثاوى) و الأجهزة القلبية الوعائية(Muscarinic acion)

جدول رقم(١١-٢) : الأعراض الناشئة عن الجهاز العصبى المركزى :

أعراض ناشئة عن الجهاز العصبى المركزى	أعراض ناشئة عن الجهاز العضلى (مناطق الاتصال العصبى العضلى وعقد الجهاز الباراسمبثاوى)	أعراض ناشئة عن الاجهزة القلبية الوعائية
.تنبيهة للجهاز العصبى المركزى بشكل متصل فى صورة: ١-اثارةExcitation ٢-رجفات Tremors ٣-تقلصاتConvulsions ٤-هبوط ضربات القلب Bracky cardia ٥-فقدالاحساس No- sense .التأثير على غدد Exocrine : ٦-تغيرلون العين Eye color change ٧-زيادة افراز العرق Sweeting ٨-زياده افراز اللعاب Salivation ٩-زياده افراز البول Oligourea ١٠-إسهال مع الجرعات العاليه .شلل ارتخالى Flacid & tentatve paralysis .مرحله التمدد Prolongation .شلل كلى Complete paralysis .الموت Death	.شلل بالعضلات Musulaar paralysis .شلل بعضلات التنفس Respiratory muscle paralysis .فشل عملية التنفس Respiratory muscle faillier .الموت نتيجة فشل عملية التنفس death	.نشاط بالجهاز الهضمى و اثارته GastroIntestinal Hyperactivity .انبساط العضلات العاصرة بالقناة الهضمية .انبساط عضلات المثانة .رؤيه غير واضحة Miosis .تنبيه العين Pupillae muscle Stimulation .اتساع حدقة العين Pupilsize .تدميع Lacrimation .هبوط فى ضربات القلب قد تؤدى لتوقفه Bracy cardia after tacky cardia- Heart blook .انخفاض فى الضغط Blood pressure drop .إنقباض القصبة الهوائية و زيادة إفرازها B.construction & Hyper secretion
.العلاج : الحقن بالأتروبين	أيونات الماغنسيوم Penta mefthonium	.الحقن بالأتروبين لملاشاة التأثير المسكرينى القوى للأسيتيل كولين

السموم الفوسفورية العضوية وآلية فعلها وأستجابة الجهاز العصبى لها
(Organophosphorus poisons, mode of action and Nervous sys. Response)

كان الباحث Fassaigene ١٨٢٠ أول من أجرى تفاعل بين الكحـــولات وحمض الفوسفوريك ثم تلاه البـــاحث Clermont ١٨٥٤ بتخليـــق مركـــب تترايثيل بيروفوسفات (Tetra Ethyl Pyro Phosphate :TEPP) ولم يتـــم التعـــرف على سميته إلا بعد عام ١٩٣٤ وفى عام ١٨٧٩ قام ميخائيلس بتحضيرها من فوسفيت الصوديوم ثنائيه الألكيـــل مـــع أيوديـــد الإيثيـــل وســـمى التفـــاعل بأسم: Michaelis-Beaker :

$$(C_2H_5O)_2\,P(O)Na + C_2H_5\,I \longrightarrow (C_2H_5O)_2\,P(O)\,C_2H_5$$

فوسفيت صوديوم ثنائى الألكيل — إيثيل ايوديد — داى إيثوكسى ايثيل فوسفات

وفى نفس الوقت حضرها العالم الروسى Arbusov بتفـــــاعل فوســـفيت الصوديوم ثلاثى الألكيل مع هاليد الألكيل ثم قـــام بعدهـــا ميخـــائيل بتخليـــق المركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثالث كلوريـــد الفوســـفور أو خـــامس كلوريد الفوسفور أو الفوسفوريل كلوريد أو الثيو فوســـــفوريل كلوريـــد مـــع الأموينا والأمينات :

$$4R\text{-}O\text{-}R + P_2O_5 \longrightarrow (RO)_2\,P(O)\text{-}O\text{-}P(O)(OR)_2$$

$$2(C_2H_5)_2P(O)OC_2H_5 + P_2O_3 \longrightarrow (C_2H_5)_2P(O)\text{-}O\text{-}P(O)\,(C_2H_5)_2$$

$$2(C_2H_5)_2P(O)OH + Cl\text{-}CO\text{-}CL \longrightarrow (C_2H_5)_2P(O)\text{-}O\text{-}P(O)\,(C_2H_5)_2$$

وخلال الحرب العالمية الثانية قام Saunders ١٩٤١ بـــالعديد مـــن الأبحاث على سمية المركب الفوسفورى المفلور (C2H5O) (C2H5NH) P(O)F بعد أن أدخل عليه الأميدات والتى أدت بدورها لفعل مطفر (Mutagenic).تـــلاه العالم Schrader وطوال حياته قام بتخليق السموم الفوسفورية بهدف الحصـــول على سموم أكاروسية (Acaricides) فحضر ميثان سلفونيل فلوريد ثم أســـــتبدل الكبريت (حمض الكبريتيك) بالفوسفور (حمض الفوسفوريك) :

$$(CH_3O)_2P(O)OP(O)(CH_3O)_2 \xrightarrow{+HF} (CH_3O)_2P(O)F + (CH_3O)_2P(O)OH$$

ثم فى عام ١٩٤١ خلق مركب أوكتا ميثيل بيرو فوســـفات (Octa Methyl Pyro Posphate : OMPA) والذى سمى باسمه تكريمـــا له شــراداد (Scharadan: OMPA)

$$(CH_3O)_2P(O)OP(O)(CH_3O)_2 + 8HN(CH3)2 \longrightarrow$$

$$|(CH_{3N})_2|_2 P(O)OP(O) | (CH_{3N})_2 |_2$$

ثم قام فى عام ١٩٤٤ بتخليق مركب الثيوفوس (ايثيل باراثيون)

$$(C_2H_5)_2P(S)Cl + NaO\langle O \rangle NO_2 \longrightarrow (C_2H_5)_2P(S)O\langle O \rangle NO_2$$

وخلال هذه الفترة أكتشف G ross الأثر التثبيطى (Inhibition effect) لـــهذه المركبات على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز ثم توالى تخليـــق الكثـــير مـــن مركبات هذه المجموعة .

ومن التقديم السابق يتبين لنا أن أساس تركيب نـــواة هـــذه المجموعـــة المتنوعة من السموم هو عنصر الفوسفور خماسى التكـــافؤ (Penta vallent) وهو ما يتيح الفرصة للإتحاد مع خمسه تكافؤات مختلفة وهو ما يتيح بـــدوره تكوين عدد كبير متنوع من السموم الفوسفورية المتفاوتة فى درجة واختياريـــة سميتها بالنسبة لأنواع الكائنات المختلفة وتأثيرها من حيـــث أحتوائـــها علـــى مركز شديد النشاط النيوكلوفيللى المحب للنواه وهو ما أدى لتكوين مشـــتقات ذات روابط رباعية اشتراكية .

ومن هنا لا يجب وأن نغفل دور الفوسفور فى مركباته الحيوية بالجســم حيث يلعب دورا حيويا كبيرا فالفوسفور فى صورة حمض فوســفوريك يعــد أهم العناصر الحيويه بأجسام الكائنات الحية ومن هنا أمكن تتداخل هذه

المركبات وممثلاتها فى سير العمليات الحيويــة بالجســم كالبنــاء الضوئــى وتخليق السكريات والبروتينات والأحماض النوويه وعمليات التمثيل المختلفــة كما أن أملاحة الغير عضوية (فوسفات الكالسيوم) والتى تدخل فى تكويــن عظام الفقاريات أما أسترت حمض الفوسفوريك والمحتويــة علــى مجــاميع هيدروكسلية كالفوسفوتيدات (Phosphatides) والتى تدخل فى تركيب الدهــون بصورة أحماض نوويه كما يشترك فى عمليات نقل الطاقه أثناء الفسفره ممــا يؤدى لإعاقه (Blocking) بعض هذه المسارات التمثيليه بالجسم و ذلــك عنــد تتداخلها معها .

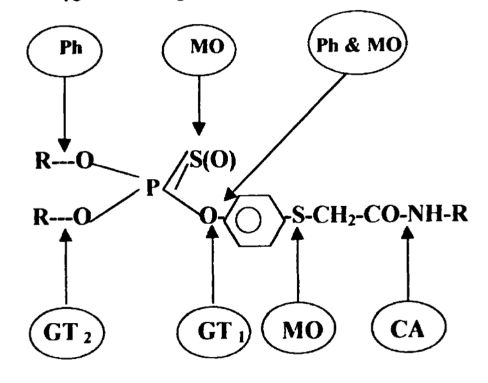
والعامل المحدد لنشاط :للفاعليــه البيولوجيــة (Biological activitey) لــهذه المجموعة هو قوة الإرتباط العالية بيــن الفوســفور و الرابطــة الزوجيــه (بالأكسيجين أو الكبريت) والمتوقفه علــى طبيعــة المجموعــات المرتبطــة بالجزيئى من حيث الكهروسالبية والتى تتناسب مع قوة الإرتباط طرديا .

ويحد من الخطورة العاليه لتلوث مكونات النظام البيئــى Environmental (componants) بجزيئات هذه المجموعة من الســموم هــو ســرعة أنــهيارها (Deterioration) وتحللها خاصة من خلال عمليات التحلل المــائى (Hydrolysis) والمتوقف على نوعية التركيب البنائى لنواة الجزيئـــى وتركــيز أس أيــون الهيدروجين بالوسط المحيط وهو المؤثر بدورة على خفض أثرهــا المتبقــى (Residual effect) وهو ما أدى لزيادة نطاق إنتشار أستخدامها (Wide spectrum) وإحلالها محل مجموعـــة الســموم الهيدروكربونيــة العضويــة المكلــورة (Chlorinated hydrocarbons) ومجموعة مركبـــات الســيكلودراينات ذات الأثــر المتبقى الطويل لكونها سموم عالية الثبات (High stability) كذلــك فلدرجــة ذوبانها المعقوله فى الماء عامل هام فى إصطياد المسطحات المائيه لها كمــا تؤدى درجة ذوبانها داخل الأنسجة المختلفة سواء الحيوانية أو النباتية كمــا أن لبعضها سلوك جهازى (Systemic effect) فى نفس الوقت فإن تأثيرهــا الســام مرتبط بقوة مناهضتـــها (تثبيطــها) لإنزيــم الأســيتيل كوليــن اســتيريز (Anticholinesterase) كما وجد أن لبعض أفرادها تأثير سام عصبيـــى متــأخر (Delayed neurotoxicity) .

وغالبا ما تكون جزيئات السموم الفوسفورية العضوية عاليـــة السـمية للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار (Warm blooded aminal) فبعـــد دخولــها الجسم تؤثر على الشبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بالجهاز العصبـــى و أمـــاكن الاتصـــال العصبـــى بـــالعضلات الطرفيـــــة.

ومن الأهمية بمكان فى هذا الصـــدد ألا يغفــل دور النشـــاط العـالى للإنزيمات الموجودة بأجسام الكائنات الحية ، شكل رقم (١١-١٣) :

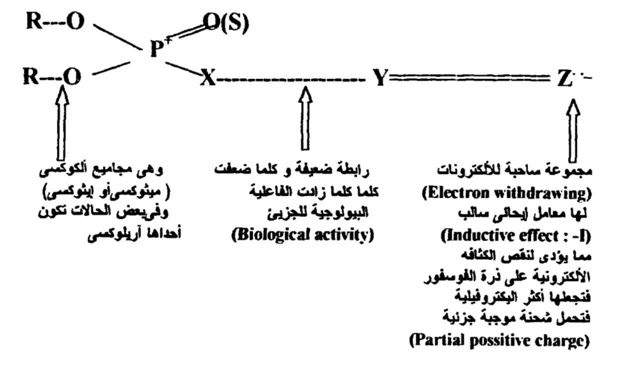
- الفوسفاتيز بنوعيه الحامضى والقلوى (Phosphatase type A esterase : Ph)
- الكاربوكسىاستيريز (Carboxyesterase :CE)
- الأميديز (Carboxy amidases : CA)
- جلوتاثيون-كب-ألكيل ترانسفيريز(Glutathion-S-alkyl transferase :GT_2)
- جلوتاثيون-كب-أريل ترانسفيريز(Glutathion-S-aryl transferase :GT_1)
- ميكروسومال مونو أكســيجينيز(Micro somal Monooxygenase : MO)



شكل رقم (١١-١٣) : أماكن هجوم الإنزيمات على روابط الجزيئى السام

و تقوم هذه الأنزيمات بهدم سريع لجزيئات أفراد عائلات هذه المجموعـــة من السموم و الملوثات البيئية (Environmental polutants) و تحويلها لمركبـــات غالبا ما تكون أقل سمية من المركب الأصلى أو لممثلات غير ســـامة مـــن خلال عملية إنهيار السمية (Detoxication) لحدوث تمثيل حيوى لـــها (Biotrans formation : Metabolism) أو لممثلات غير سامة ذائبة فى الماء ليتسنى إزالتـــها من الجسم (Elimination) بإخراجها عن طريق البول أو البراز وهذا هوالســبب فى كون صفه التراكم الحيوى (Bioaccumulation) لها فى الجسم وكذلك التثبيط (Inhibition) تلاحظ فى حاله التسمم المزمن فقط (Chroinc poisoning) .

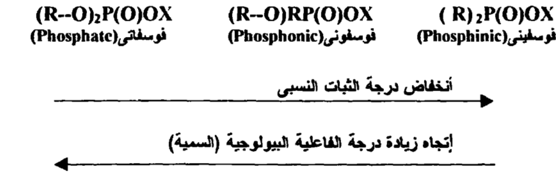
ومن ناحيه التركيب البنائى العام لجزئيات السموم الفوسفوريه العضويـــه والتى يمكن تمثيلها بالشكل التالى رقم (١١-١٤) فيجب و أن تتوافر الروابـــط والمجاميع التاليه فى الجزيئى :



شكل رقم (١١-١٤) :شكل توضيحى للتركيب البنائى للصيغة العامة لجزئيات أفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية

وفيما يلى مناقشة مقتضبة عن أفراد ثلاث عائلات من مجموعة السموم الفوسفورية العضوية والتى تفيد فى تقديم موضوعنا حتى يتسنى إيضاح العلاقة بين التركيب الكيميائى والبنائى لأفراد كل عائلة بهذه المجموعة وسميتها (فاعليتها البيولوجية) وآليه فعلها (Mode of action) على المستقبل الحيوى أو المستقبل البيوكميائى لها خاصة بعد إنتشار نطاق أستخدامها كثيرا فى الآونه الأخيرة وذلك نتيجة :

١- سميتها العالية الأولية (High initial toxicity) والمتعلقة بدورها على التركيب الكيميائى البنائى والفراغى للحمض المشتقة منه كل عائله من عائلات هذه المجموعة من السموم الفوسفورية العضوية (عائلة حمض الفوسفوريك وعائلة حمض الفوسفوثيونيك وعائلة حمض الفوسفونيك)
٢- إنخفاض درجة ثباتها النسبى (Relative stability) خاصة وكما سبق وأن أشرنا بالأنسجة (الأنظمة) الحيوية [مؤلف السموم و السمية الخلويه، للمؤلف] يلاحظ أن إتجاه زياده درجة الثبات النسبى هو نفس إتجاه أنخفاض سميتها (الفاعلية البيولوجي) كما يلى :



فلا تتحلل مائيا بسهوله بالوسط الحامضى لذا تكون فعاله فى مكافحة الآفات الأرضيه حيث محتوى الرطوبه العالى ·
٣- يؤدى إدخال أو إستبدال ذرات الكبريت بالجزئيى وتغيير أماكنها دون المساس بهيكلية الجزيئى إلى أختلاف درجة السمية :

$(R-O)_2P(O)OX > (R-O)_2P(O)SX > (R-O)_2P(S)OX > (R-O)_2P(S)SX$

أنخفاض زيادة درجة الثبات النسبي (بالنسبه لموضع ذرة الكبريت بالجزيئي) ←

أتجاه زيادة درجة الفاعليه البيولوجيه (السميه) →

٤- وبناء على سلوك أفراد هذه المجموعة من حيث درجة ثباتــها وتمثيلــها حيويا وسميتها قسمها العالم (Ripper) إلى :

٤-١-مجموعة المركبات الثابتة (Stable group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل (Penetration) لداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- لا تنتقل (Not translocted) بداخلها لأعلى مع العصاره النباتية الصاعدة بالأوعية الخشبية أو لأسفل مع نواتج التمثيل فى اللحاء .
- ثابتة كيميائيا (Chemicaally stable) فلا تمثل داخليا .
- متبقياتها شديدة السمية للإنسان والحيوان و ذوات الدم الحار (Warm blooded) .

٤-٢-مجموعة مركبات الإندوليتيك (Endolytic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل داخل الأنسجة كالشراادان والفوسدرين والباركسوان .
- تنتقل (Translocted) بداخلة لأعلى أو لأسفل .
- تمثيل (Metabolism) بأنسجة النبات والحيوان والحشرت الى ممثــــلات (Metabolits) أقل مناهضة وتثبيطا لإنزيم الكولين استيريز عن المركـــــب الأصلى

٤-٣-مجموعة مركبات (Endometa toxic group) :

- لها القدرة على النفاذ أو التخلل بداخل الأنسجة النباتية فتمتص .
- تنتقل (Trans located) داخل النبات لأعلى ولأسفل .
- تمثل (Metabolized) بأنسجة النبات والحيوان والحشرات الى متمثـلات (Metabolites) أكثر مناهضة وتثبيطا للإنزيـم عـن المركـب الأصلـى كالسيستوكس والداى سيستون ولكن سرعان ما تنهار وتتحلـل بيولوجيـا (Degradation) •

١:عائله مشتقات حمض الفوسفوريك (Phosphoric accid family derivates):

وهى أسترات فوسفاتية لحمض الفوسفوريك سواء أكـــانت اليفاتيــة أو آروماتية وتتبع هذه العائلة التركيبات الكيميائية التالية :

داى الكوكسى فوسفات (Dialkoxy phoshote):

حيث تكون مجموعتى الألكوكسى ميثوكسي أو ايثوكسى فـــى الغــالب . وتمتاز بإنخفاض سميتها للثدييات و الإنسان والحيوانـــات ذات الــدم الحـــار ويلاحظ أن سمية المركبات المحتوية على مجموعتى ميثوكسى أقـــل ســمية ومناهضة لإنزيم الكولين استيريز عن مثيلــها المحتويـــة علـــى مجموعتـــى ايثوكسى .

وهى مركبات سريعة التحلل المائى خاصة بالأوساط البيولوجية لقابليتــــها للألكله السريعة (High alkylating) وتتكون نواتج مونو ألكيل فوسـفات (Mono : alkyl phosphate)

$$(CH_3O)_2\ P(O)\text{-}\ OX \xrightarrow{\text{تحلل مائى}} (CH_3O)OH\ P(O)_OX$$

$$\longrightarrow (CH_3O)_2\ P(O)\text{-}\ OH + HOX$$

ويقتصر الإستخدام على الأسترات الفوســفاتية المحتويـــة منـــها علـــى هالوجين أو أسترت فوسفاتية اينولية (Enole phoshate) ذات السمية المنخفضة أو المتوسطة للثدييات مما أدى لأنتشار نطاق إســتخدامها (Wide spectrum) فى الأغراض الطبية والبيطرية : الصحة العامة (Public health) .

تتميز أفراد هذه المجموعة بفترة بقاء قصيرة لمتبقياتها (Short residual) أى لها أثر متبقى قصير لإحتوائـــها علـــى مجموعـــة الفينيـــل (Viyl group) بصورة رابطة زوجية فى سلسلة المجموعة التاركة (Leaving group) .

وتحتوى بعض أفراد هذا القسم من هذه العائلـــة علـــى رابطـــة زوجيـــة (Double bond) وهو ما يتيح وجود التشابه الهندسى وبالتالى وجود تركيبات

بنائية مختلفة وهي المشابه مضاهي (C is) والمشابه مخالف (Trans) حيـــث تختلف صفاتها ونشاطها الإبادي لتأثير وجود المجموعـــات المختلفـــة علـــى جانبي الرابطة والمرتبطة بذرتي الكربون لهذه الرابطة مما له تـــأثير علـــى الصفات الطبيعية والفراغية وشكل الجزئيي وعلاقة ذلك بدرجـــة الميـــل أو الموائمة (Affinity) للمشابه والمستقبل البيوكميائي المستهدف وأثر ذلك علـــى معدل فسفرة المستقبل ($Phosphorylation\ constant : K_p$) وبالتالي معدل التثبيـــط الناجم عن مستوى الفسفرة ($Inhibiton : k_I$) وعليه يظهر المتشابهين تفاوتـــا كبيرا في درجة سميتها لأختلاف في الصفات (معدل الذوبان وبالتالي معـــدل النفاذيه والإنتقال والوصول لمكان التأثير ومعامل التوزيع التجزيئي لجزئيـــات المشابه حيث المجاميع الفعالة بأحدى المتشابهين متواجدة بالفراغ بشـــكل مـــا فتظهر درجات أكبر من إنحيازها وقابليتها لأن تكون مكملة لصفات تركيبـــة معينة موجودة بسطح المستقبل الحيوى أو المســـتقبل البيوكيميـــائي فعندمـــا تتطلب نقطة الهجوم على المستقبل الحيوى ثـــلاث نقـــاط لإنجـــاح التفـــاعل الهجومي (Reaction attack) وهي (Z,Y,X) فإنه من المتوقع أن يكون لأحـــدى المتشابهين فقط وهو المحتوى على المجاميع الفعالة بأماكنها الصحيحة فتمكنه من إظهار فاعليتة البيولوجية وهو ما لوحظ بمركـــب الفوســـدرين (Phosdin) حيث وجد أن المشابه مضاهي (Cis) تبلغ فاعليتة البيولوجية (ســـميته) مـــن ١٠-٢٠ ضعف المشابه مخالف (Trans) على الذباب و ٢٠-٥٠ ضعف علـــى الثدييات (الفئران) حيث تبلغ قوة تثبيطة ١٠٠ ضعف قدر المشابه مخـــالف لموائمة إنطباقه وتثبيتة الجيد على سطح الإنزيم وهو ما يعزى إليـــه أرتفـــاع قيمة ثابت الميل (k_a) و بالتالي زيادة معدل الفسفرة (kp) ومعدل التثبيط (k_i)

$$\begin{array}{l} CH3O \quad\quad O \\ \quad\quad \diagdown \;\; /\!\!/ \\ \quad\quad\quad P \\ \quad\quad \diagup \quad \diagdown \\ CH3O \quad\quad O \quad\quad\quad\quad H \\ \quad\quad\quad\quad\quad \diagdown \quad\quad\quad \diagup \\ \quad\quad\quad\quad\quad\quad C = C \\ \quad\quad\quad\quad\quad \diagup \quad\quad\quad \diagdown \\ \quad\quad\quad\quad CH3 \quad\quad\quad\quad CO\text{-}OCH3 \end{array}$$

المشابه مضاهي(Cis)

CH3O P O CH3O O C C CH3 CO-OCH3 H

المشابه مخالف (Trans)

أما إذا تماثل المتشابهان فى درجة سميتهما تقريبا مع أختلاف ضئيل فى درجة التثبيط الإنزيمى فإن ذلك يرجع لإختلاف المسافة بين مجموعة الفوسفوريلوكس (Phosphoryloxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الأنيونى للإنزيم ومجموعة الكاربوالكوكسى (Carboalkoxy) والمسئولة عن الإرتباط بالجانب الإستراتى بالإنزيم . ويلاحظ أنه سرعان ما يتحلل مائيا و تكون نواتج هدمهما (Decomposition) علي نفس المنوال من حيث مستوي السمية .

GSH, glutathione S-methyl transferase, $GS\boxed{CH_3}$, $\boxed{CH_3}$O, O, CH_3, $COOCH_3$, P, C=C, CH_3O, O, H, cis isomer (more toxic)

CH_3O, O, CH_3, H, P, C=C, CH_3O, O, $COOCH_3$, H OH, trans isomer (less toxic), minor route? esterase, esterase

HO, O, CH_3, $COOCH_3$, P, C=C, CH_3O, O, H, acetoacetate

CH_3O, O, P, CH_3O, OH

CH_3, H, C=C, OH, $COOCH_3$, methyl acetoacetate

H_3PO_4

أما إذا كان التفاعل مع المستقبل البيولوجى و جزيئي المثبط (السمية) يعتمد على مهاجمة نقتطان فقط بسطح المستقبل فمن المحتمل أن يكون المتشابهين لهما نفس الاستجابة لأن التوجيه النسبى لهما واحد •

ولكن وجد عمليا أن المشابه مضاهى سميته عالية حيث المسافه بين ذرة الفوسفور و التى تحمل الشحنة الموجبة الجزئية والموقع السالب بالجزيئى هى ٤,٨ أنجيسترروم وهى نفس المسافة تقريبا بين الموقع الإستراتى بسطح الإنزيم وهو ما يتيح له الإنطباق الجيد و التثبيت على السطح الإنزيمى (موائمة عالية) فى حين بلغت المسافة نفسها فى المشابه مخالف ٣,٨ أنجستروم وهو ما يعوق الإنطباق والتثبيط الجيد وبالتالى التفاعل الكامل مع الإنزيم (التثبيط= السمية) جدول رقم (١١-٣) .

جدول رقم(١١-٣): أفرد عائلة مشتقات حمض الفوسفوريك وصفاتها السامة

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
داي كروتوفوس: بيدرين: كاربيكرون Dicrotophos :Bidrin :Carbicron O,O-dimethyl -3- hydroxy N,N-di methyl cis crotonamide phosphate $(CH_3O)_2P(O)-O-C(CH_3)=C(H)-C-N(CH_3)_2$	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٦-٢١ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي قوي مثبط عكسي لإنزيم الأثيتيل كولين استيريز له تأثير جهازي سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٤ يمتزج بالماء و الايثانول والزيلين	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل
مونوكروتوفوس:أزودرين:نوفاكرون Monocrotophos:Azodrin :Nuvacron O,O-dimethyl-3-hydroxyN-methyl cis crotonamide phosphate $(CH_3O)_2P(O)-O-C(CH_3)=CHCONCH_3(H)$	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٣-٢٣ مللج/كج و له تأثير جهازي له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ حد الأمان باللحوم و الخضر و الموالح ٠,٠٢ و بالحبوب ٠,٠٥ و بالثمار التفاحيه ١,٠ وبالبذور الذيتيه ١,٠ يمتزج بالماء و يذوب في الأسيتون والايثانول	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسفاميدون: ديمكرون Phosphamidon :Dimcron -dimethyl-O(2-chloro—3-hydroxyN,N-diethylcis crotonamide phosphate $(CH_3O)_2P(O)-OC(CH_3)=C(Cl)-C(O)N(C_2H_5)_2$	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٤ مللج/كج و له تأثير جهازي له تأثير لامس ومعدي قوي ومثبط عكسي للإنزيم سميته على الطيور و الأسماك شديده الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان اللحوم و الخضر و الموالح ٠,٠٢ بالحبوب ٠,١ وبالثمار التفاحيه ٠,٥ و بالثمار الحجريه ٠,٢ يمتزج بالماء و معظم المذيبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل
فوسدرين : ميفينفوس Phosdrin : Mevinphos O,O-dimethyl-2-carbomethoxy methyl vinyl phosphate $(CH_3O)_2P(O)-O-C(CH_3)=C(H)-CO_2CH_3$	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣-٧ مللج/كج و له تأثير جهازي له تأثير لامس ومعدي قوي و مثبط غير عكسي للإنزيم سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠١٥ حد الأمان الخضر ١,٠وبالحبوب ٠,١ و بالفاكهه ٠,٢ وبالخضر الورقيه ١,٥ وبالثمار ٠,٢ يمتزج بالماء و الأسيتون و البنزين و الكلوروفورم و رابع كلوريد الكربون والكحولات و التلوين	أثره المتبقي قصير لوجود تركيبة الفينيل

تابع :

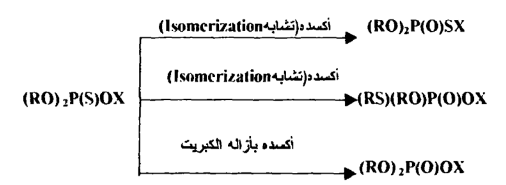
المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
نالِد : ديبروم Nalid : Dibrome O,O-dimethyl-1,2-dibromo2,2-dichloro ethyl phosphate CH_3 O Br POCH — CCl_2Br HO	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور و الأسماك حد الامان على الخضر ٠.٣ و الفاكهه ٠.٥ والخضر الورقيه ٣.٠ وبالثمار ٣.٠ لا يذوب في بالماء و يذوب في المذيبات الهيدروكربونية و الآروماتية المكلوره	أثره المتبقى متوسط
ترای کلوروفون :كلوروفوس : ديبتركس Trichlorofon :Chlorophos: Dipterex O,O-dimethyl hydroxy-2-trichloro ethyl phosphate O OH $(CH_3O)_2$ P — CH CCl_3	سمية متوسطه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٦٣٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسى للانزيم له تأثير جهازى سميته الأوليه عاليه(Initial toxicity) فيؤثر على انزيمات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه (MFO) سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠١ حد الأمان على الخضر ٠.٠١ واللحوم البيضاء ٠.٠١ و بالحبوب ٠.٠١ و بالبذور الذيتيخ ٠.٠١ يذوب بالماء(١٤٥ جزء في المليون) والبنزين و الكحولات والكلوروفورم والمذيبات المكلوره ينحل في الوسط الحامضي (٦)ويعطي القابونا	أثره المتبقى متوسط (١٤يوم) أثره التراكمى ضعيف و يظهر فى البول و اللبن و اللحوم تتخلص منه الحيوانات بالبول بمعدل ١.٤مللج/سم٣يو ول(٦٦%/١٢ ساعة
تتراكلورفينفوس: جاردونا Tetrachlorvinphos : Gardona O,O-dimethyl-O-(2,4,5-trichlorophenyl)vinylethyl phosphate CH_3O O ²CHCl Cl P ¹C — (ring) Cl CH_3O O Cl	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٦٠٠-٢١٠٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير غير جهازى سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠.٠٢ يذوب في الماء بمعدل ١١ جزءفي المليون والزيلين(١٥%) والكلوروفورم (٥٠%) يتحلل مائيا عند pH =٨ ويبطئ بالوسط الحامضي	أثره المتبقى قصير أثره التراكمى ضعيف

تابع

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقي والتراكمي
كوراكرون : سيلبكرون **Curacron :Selecron** **O-ethyl,O–propyl-O-(2-chloro-4-bromo phenyl) phosphate**	سمية منخفضه للثدييات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٦٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثيرغير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان على يذوب بالماء بمعدل ٢٠ جزء في المليون	اثره المتبقى قصير اثره التراكمى ضعيف
نيماكير : فينامفوس **Nemacur : Fenamphos** **Ethoxy-N-propyl,O(4-methyl mercapto-3-methyl phenyl) phosphate** $(CH_3)_2CHNH$, CH_3CH_2O, P, O, O, CH_3, SCH_3	سمية عالية للثدييات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٥٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ حد الأمان على يؤكسد ميكروسومات الأكسده ذات الوظيفه المختلطه ثابت بالوسط المتعادل وينحل بالوسط الحامضي(pH=2) فينهار ٤٠% /٤٠ يوم	اثره المتبقى قصير لوجود تركيبة الفينيل
كلورفينفوس:Chlorvinphos **O,O-dimethyl-O-(2,4,-dichloro phenyl) phosphate** $(C_2H_5O)_2$ P(=O) - O - C(=CHCl) - $C_6H_3Cl_2$	سمية عالية للثدييات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣٩ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٨ حد الأمان على يذوب بالماء بدرجه متوسطه عند pH ٤–٧و يذوب بمعظم المذيبات العضويه يغلي عند ١١٠م وضغطه البخارى ١,٧×١٠⁻٢	اثره المتبقى قصير
تمارون : ميثاميدوفوس **Tamaron : methamidophos** **O,S-dimethyl ester amideof phosphoric** CH_3O, CH_3S – P(=S) – NH_2	سمية عالية للثدييات ونوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٩,٩ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم له تأثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٤ حد الأمان على	اثره المتبقى طويل

٢- عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك (Phosphothioc family derivatives)

وهى إسترات لحمض الفوسفوثيويك وهى أسترات منخفضة السمية للثدييات وذوات الدم الحار عن أفراد العائلة السابقة بينما سميتها للحشرات والأكاروسات عالية لذا أتسع نطاق أستخدامها كمبيدات حشرية وأكاروسيه .
أفرادها مناهضات (مثبطات) قوية لإنزيم الكولين أستيريز (Anti cholinesterase) خاصة بعد تأكسدها و تحولها من المشابه ثيونو (Thiono (RO)2P(S)OX) إلى المشابه ثيولو (Thiolo : (RO)2P(O)SX):



وتتميز أفرادها بفترة بقاء طويلة لمتبقياتها (long resiclual affect) عن أفراد المجموعة السابقة حيث أنها ذات تركيبات متفاوتة :

٢-١-داى ميثوكسى أو إيثوكسى فوسفوثيويك والمجموعة التاركة سلسلة مستقيمة:

وتمثل هذة المجموعة أفراد قليلة من المركبات منخفضة السمية للثديات والحيوانات ذات الدم الحار عما لوكانت مجموعتى إيثوكسى فتزداد سمية أفرادها تتدرجيا بزيادة عدد ذرات الكربون وحتى أربع ذرات كربون ثم تنخفض بعد ذلك بزيادة طول السلسلة ويعزى ذلك لتأثير التركيب البنائى للجزيئى وتأثيرة الإليكترونى على السمية والمقاس بثابت هامت (Hmmett constant : δ) والذى يعد كمعيار فيزوكيميائى لقياس التأثيرات الإستبدالية الإليكترونية مما يفيد معه التنبؤ بإحتمالية التعرف على فاعلية (سمية) تركيبة بنائية جديدة حيث :

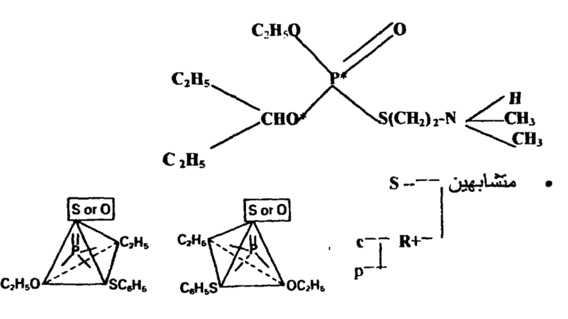
لو K (ثابت معدل الاستبدال) ÷ K. (ثابت معدل الجزيئى الغير مستقطب : ثابت الاتزان) = p. δ

حيث δ = ثابت هامت ، P ثابت يعتمد على طبيعه التفاعل

كما يعزى التأثير الفراغى (Esteric effect) والناشىء عن الطول المحـدد للسلسلة بأربعة ذرات كربون حيث يقاس التأثير الفراغى (Es) خاصة مــع المتشابهات الضوئية و الهندسية وهو ما يظهر علـــى ثـابت الميـل (k a) والفسفره (k p) والتثبيط (ki) كما بالجدول التالى رقم (١١-٤)

جدول رقم (١١-٤): مشابهات الأنزيم و ثوابت الفسفره و التثبيط :

مشابهات المركب	مصدر أنزيم الاسيتيل كولين استيريز	ثابت الموائمه(Ka) مول$^{-1}$ x ١٠ ^{5}	ثابت الفسفره (Kp) د$^{-1}$	ثابت التثبيط (Ki) مولر$^{-1}$ د$^{-1}$ x ١٠ ^{5}
Sc Sp	بوفين	٠,٩٤٤	٨٧,٤	٩٢,٦
Sc Rp	بوفين	٢٣٤	١٥,٥	٠,٠٦٤٨
Sp Rc	بوفين	٢,٠	٥٦,٧	٢٨,٤
Rc Rp	بوفين	٢٩٨	٥,٠٢	٠,٠١٧٤
Sc Sp	المخ	٠,٦٧٠	١١١	١٦٥
Sc Rp	المخ	٨٦,١	٦,٠٨	٠,٠٧٠٦
Sp Rc	المخ	٠,٥٤٨	٨٠,٣	١,٤٦
Rc Rp	المخ	١٩٥	٣,١٣	٠,٠١٦٠



Fonofos and its oxon

ويلاحظ أن أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Mercapto sulpher) وتحولها للمشتق التأكسدى الأول : سلفوكسيد (Sulfoxide) تؤدي إلي زيادة سميتها وتزداد أكثر و تدريجيا بزيادة الأكسدة تدريجيا وتحولها للمشتق التأكسدى الثانى : سلفون (Sulfone) و لكن من الأهميه بمكان فى هذا الصدد ملاحظة أن زيادة الأكسده يصاحبها إنخفاض فى درجة الثبات النسبى (Relative stability) للمشتق الناتج:

$$-CH_2-S-CH_2- \qquad -CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{S}}-CH_2- \qquad -CH_2-S(=O)_2-CH_2-$$

$$\text{Thioether} \xrightarrow[\text{NADPH } O_2]{\text{mono-oxygenase}} \text{sulphoxide} \xrightarrow[\text{NADPH } O_2]{\text{mono-oxygenase}} \text{sulphone}$$

$$(CH_3)_2P(S)O\text{-}(CH_2)_2\text{-}S\text{-}C_2H_5 \xrightarrow{\text{Oxd}} (CH_3)_2P(S)O\text{-}(CH_2)_2\text{-}S(O)\text{-}C_2H_5$$

سلفوكسيد (Sulfoxide)

$$\downarrow$$

$$(CH_3)_2P(S)O\text{-}(CH_2)_2\text{-}S(O)O\text{-}C_2H_5$$

سلفون (Sulfone)

و بتعرض ذرة الكبريت إلي العوامل البيئية والتي تقود إلي أكسدتها فتتحول من المشتق ثيونو (Thiono) الي المشتق ثيولو (Thiolo) تزداد السمية و قوة المناهضة للإنزيم إلا أن المركب يصبح أكثر عرضي للإنهيار (Degradation)

و يلاحظ إحتواء بعض أفرادها علي جزئية (شطرة) ثيو ايثير (Thio ether moiety) أو جزئية كاربامات (Carbamate moiety) أو قد تحتوي علي الأثنين معا كما في مركب فاميدوثيون (Vamidothion) :

$$(CH_3O)_2P(=O)\text{-}S\text{-}CH_2.CH_2\text{-}S\text{-}CH(CH_3)\text{-}C(=O)\text{-}N(H)CH_3$$

Vamidothion ، Thioether moiety ، Carbamate moiety

جدول رقم(١١-٥):أفرد عائلة مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
ميتاسيستوكس : ميثيل ديميتون Meta systox : Methyl demeton O,O-dimethyl O(2-methyl thio ethyl) phosphorothioate C_2H_5O, C_2H_5O - P(=O) - $SCH_2CH_2SC_2H_5$	سمية متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٤٠-٨٠ مللج/كج له تاثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسى للانزيم له له تاثير جهازى سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٣ حد الأمان على اللحوم واللبن و البيض ٠,٠٥ وبالخضر ٠,٢ و بالخضر الورقيه ٠,٥ وبالموالح٠,٥ وبالفواكه ٠,٧ يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و السلفون له سمية أولية عالية (High Initial toxicity) يذوب بالماء (٣٣٠ جزءبالمليون) ويذوب المشابه ثيولو بمعدل ٣٣٠٠ جزء فى المليون كما يذوب بمعظم المذيبات العضوية .	اثره المتبقى متوسط
سيستوكس : ديميتون $(C_2H_5O)_2P(S)O(CH_2)$-S-C_2H_5 O,O-diethyl O(2-methyl thio ethyl) phosphorothioate S $(C_2H_5O)_2$ P- $S(CH_2)_2SC_2H_5$	سميته متوسطه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٩٨ مللج/كج له تاثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسى للانزيم له تاثير جهازى ،سميته على الطيور و الأسماك متوسطة الحد المسموح بأخذه يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٥ يتأكسد للمشتق ثيولو و سلفوكسيد و السلفون يمتزج بالماء و يذوب فى الأسيتون والايثانول حد الأمان على	اثره المتبقى متوسط

٢-٢-٢-داى ميثوكسى أو إيثوكسى فوسفوثيويك والمجوعة التاركة أروماتية:

حيث تكون مجموعة الالكوكسى (ميثوكسى أو ايثوكسى) والمجموعة التاركة حلقة أروماتية (Aromatic ring) . وتكون سمية مجموعة الميثوكسى منخفضة للثدييات و ذوات الحار عما لو كانت مجموعة ايثوكسى .

و تزداد سمية هذة المجموعة بالإستبدال على الحلقة الأروماتية خاصة الإستبدالات التى تضفى على الحلقة صفات حامضية (Acidic properties) وعلى وجه الخصوص المجاميع الدالة التالية ذات التأثير الايحائى (الحثى) الساحب للالكترونات (Inductive effect: -I) مثل النيترو (NO_2) والكبريت (S) والسيانو (CN-) والهالوجينات.

وتزداد تأثيرها أكثر عند الإستبدال فى الوضع بارا (p-position) بالحلقة فتزداد صفاتها الحامضة أكثر وبالتالى فاعليتها البيولوجية (السمية) والمعبر عنها بقوة التثبيط (Inhibition : I_{50}) أو اللوغاريتم السالب لقيمة قوة التثبيط ($p\ I_{50}$) والتى تتوافق والدرجات العالية من الإليكتروفيلية حول ذرة الفوسفور والتى تظهر مقدرة تركيبة الجزيئى البنائية لإشتراكها مع الشق النيوكليوفيللى والمستقبل الحيوى أو البيو كيميائى والتى تزداد بوجود التأثير الايحائى السالب بالحلقة.

ويزداد تأثيرة الإيحائى (الحثى) أكثر عندما يكون فى الوضع بارا بالحلقة فيكون أكثرسمية يلية الوضع ميتا فالوضع أورثو ، حيث تنخفض السمية تتدرجيا بسبب إنخفاض قيمة ثابت الموائمة (Affinity constant: Ka) وبالتالى ثابت الفسفرة (Kp) والتنشيط (Ki) لإنخفاض قوة مناهضة المركب للإنزيم وهو مايظهر مع مركب ميثيل باراثيون بالشكل التالى شكل رقم (١١-١٥) :

activation occurs if sulphur is oxidatively removed

oxidation deactivates

GSH transferase deactivates

(a) Parathion

(b) X=H; methyl parathion
(c) X=CH_3; fenitrothion

(p -nitro parathion) بارا-نيترو باراثيون

> ميتا-نيترو باراثيون m -nitro parathion) > بارا-نيترو باراثيون (p-nitro parathion)
أورثو-نيترو باراثيون (o-nitro parathion)

اتجاه إنخفاض قيمة التأثير الحثى السالب فتنخفض قيمة ثابت المواتمه و الفسفره و التثبيط
اتجاه إنخفاض قوة المناهضه لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز(الفاعليه البيولوجيه-السميه)

شكل رقم(١١-١٥): تأثير عامل الحث السالب ومكانة بالحلقة على الفاعلية

وعند أدخال مجموعة ساحبة أخرى للإلكترونات على الحلقـــة مثـــل ذرة هالوجين (كلور) بالمركب السابق أدت لزيادة الفاعليـــة : الســـمية لبعـــض الكائنات وإنخفاضها للبعض الأخر فزدات الفاعليـــة البيولوجيـــة للحشـــرات والأكاروسات وأنخفضت السميه للثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وهو مـــا يظهر في مركب الكلوروثيون (Chlorothion):

$(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(Cl)-NO2$

مركب الكلوروثيون (Chlorthion)

أما عند أدخال ذرة كلور ثانية لمركـــب البوتاســـان (Potaasan) وتكويـــن المركب كلوروبوتاسان السام ذو الفاعلية البيولوجية العالية (مناهضة عاليـــة لإنزيم الكولين أستيريز) والتى بلغت ١٠٠ ضعف قدر البوتاسان

وقد يحدث قصور فىالتأثيرات الإليكترونية أى قصور فى ثابت هـــامت: δ) نتيجة لتداخل عامل الرنين بالحلقة بين الإستبدال الناتج ومركز التفـــاعل فعند حدوث أستبدالات بحلقة الفينول أو الإنيلين يحـــدث جـــذب إليكـــترونى للإستبدال بارا وكذلك بمجموعة الهيدروكسيل الغنية بالإلكترونـــات بالحلقـــة العطرية وهنا يقدر ثابت هامت أولا ثم يقدر بـــالموضع المضـــاد: δ حيـــث الإستبدال المرتبط بمركز ناقص الإكترونات :

حيث ثابت الإستبدال القطبى: δ = لو(K. / k) - لو (K / k) / ٢,٤٨

حيث القيمة ٢,٤٨ هى عامل تقريبى لجعل القيمة (δ) على نفسى التدريـــج النسبى لقيمة ثابت هامت (δ) حيث نفس المعادلة يمكن إستخدامها لقيـــاس وحساب ثابت هامت للإستبدال بالحلقة العطرية .

أما عند أتصال مجاميع مانحة (طاردة) للالكترونات (Electron donner) أى لها تأثير أيحائى موجب (Inductive effect) مما يؤدى بدورة لزيادة الكثافـــة الاليكترونية على ذرة الفوسفور فتنخفض الكثافة الإليكترونية بطـــرف حلقـــة الفينول وتزداد تدريجياً نحو ذرة الفوسفور والتى يجب لكى تؤدى فعلـــها أن تكون عليها شحنت موجبة جزئيا وهو ما يؤدى بدوره لإنخفـــاض الموائمـــه فالفسفره و التثبيط و الفاعلية البيولوجية (السمية) وهو عكس ما يحدث مـــع الإستبدالات الساحبة للإليكترونات ، فعند أدخال مجموعـــه ميثيـــل بمركـــب الفينثيون (Fenthion) أدت لإنخفاض السمية تمامـــا وأعطـــاء مركـــب عديـــم السميه:

$CH_3O)_2P(S)O-C_6H_2(CH_3)_2-S-CH_3$

مركب عديم السميه بعد أدخال مجموعة طاردة أخرى للألكترونات

$CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(CH_3)-S-CH_3$

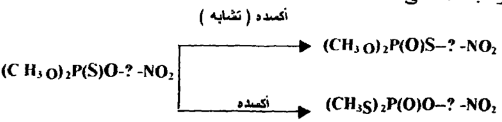
مركب فينثيون(ليباميد :بايتكس)

وتتميز أفراد هذة المجموعة بفترة بقاء طويلة للمتبقيات Long residual) effect) و يلاحظ أنه عند حدوث أكسدة لذرة الكـــبريت المرتبـــطة بالربطـــة الزوجية بالفسفور وتحولها لأكسيجين أى تحول المركب من فسفوثيويك الـــى فوسفات :

$$(CH_3)_2P(S)O\text{--?}\ \text{-}NO_2 \xrightarrow{\text{Oxd}} (CH_3)_2P(O)O\text{--?}\ \text{-}NO_2$$

فوسفوثيونات   فوسفات

أو تحدث عملية تشابه نتيجة الأكسدة الخفيفـــة(تشـــابة :Isomcrizotion) فيتحول المركب من الثيونوفوسفات (Thiono phosphate) الى المشتق التأكسدى ثيولوفوسفات (Thiolo phosphate) وهو مايحدث عند تمثيـــل هـــذة المركبـــات حيويا بالجسم والمشتق التأكسدى أكثر مناهضة للإنزيم وبالتالى أكثر ســـمية عن المركب الاصلى:



وترجع زيادة سمية المشتق ثيولو (Thiolo) لقوة وزيادة درجة موائمتـــة وبالتالى أنطباقة القوى على سطح الإنزيم وهو مـــايعزى بـــدورة الـــى ذرة الأكسيجين بالرابطة الزوجية حيث الأكسيجين أكـــثر كهروســـالبية More) electronegative) عن ذرة الكبريت وبالتالى فعند حدوث رنين للرابطة الزوجيـــة تظهر شحنة موجبة جزئية على ذرة الفوسفور أكـــبر عمـــا لوكـــانت هـــذة الرابطة لذرة كبريت وهو ما يزيد بـــدورة مـــن الإليكتروفيليـــة حـــول ذرة الفوسفور والتى بدورها تعزى لقوى الإرتباط الهيدروفوبية الكارهـــه للمـــاء :قوى فان در فالس إلا أن المشتق ثيولو يقل ثباته ويصبح عرضى للإنهيار

جدول رقم (١١-٦): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داى الكوكسى و السلسله الجانبية حلقه آروماتية :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
ميثيل باراثيون :ميثافوس Methyl parathion :methaphos O,O-dimethyl,O-(p-nitrophenyl) phosphothioate $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_4-NO_2$	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٤-٢٤ ملنج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسي للإنزيم له تأثير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسيجينى ميثيل باراكسون له سمية اوليه عالية سميته للطيور و الأسماك ضعيفة الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٢ يذوب بالماء(٥٠جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى أكثر من الحامضي	اثره المتبقى طويل له اثر تراكمى بقشور الموالح Peel (وليس اللب)
كلورثيون Chlorothion O,O-dimethyl,O-(3-chloro-4-nitrophenyl) phosphothioate $(CH_3O)_2P(=S)-O-C_6H_3(Cl)-NO_2$	سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٨٨٠ ملنج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهازى سميته ضعيفة للطيور و الأسماك يتأكسد للمشتق الأكسيجينى كلوروكسون الأكثر مناهضه (سمية) للانزيم يذوب بالماء(١٢٥جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه ويمترج مع البنزين والكحول والإيثير يتحلل مائيا بالوسط القلوى درجتي انصهاره و غليانه :٢٥و١٢٥ م على الترتيب	اثره المتبقى متوسط اثره التراكمى ضعيف
ثوميثيون :فنيتروثيون :فوليثيون Sumithion:Fenitrothion:Volithion O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-nitrophenyl) phosphothioate Sumicombi: ٥٠% ثوميثيون+٢٥% ثوميسيدين Sumibas : ٤٥%ثوميثيون +٣٠% فوسباك $(CH_3O)_2P(S)O-C_6H_3(CH_3)-NO_2$	سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٥٠٠-٥١٦ مللج/كج له تأثيرلامس ومعدى قوى و مثبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٥ حد الأمان باللحوم الحمراء ٠,٠٥ وبالحبوب النجليه ١٠,٠و بلبن الأطفال صفر وباللبن ٠,٠٠٢ و بالموالح ٠,٢ و بالخضر الجذريه ٠,٢ وبالثمار التفاحيه ٠,٥ و بالبذور ٠,١ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى ثوميأكسون بينما أختزال مجموعة النيترو لأمين طبيعيا أو حيويا تقلل السميه يمترج بالماء ويذوب بقله بمعظم المذيبات العضويه درجتي انصهاره و غليانه ٣,٤ م١٦٢ م على الترتيب	اثره المتبقى متوسط (٢٠-٤٢ يوم بالنبات و ١٠-٢٠ يوم بالتربه ينهار ببكتريا *B.subtiles* اثره التراكمى ٣,٨

تابع

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقـي والتراكمي
فينثيـون :ليبيلسـيد : بــايتكس : ميركابتوفوس Fenthion:Lebaicid:Baytex :mercaptophos O,O-dimethyl,O-(3-methyl-4-*methyl mercapto phenyl)* phosphothioate $(CH_3O)_2P\text{-}O$ — (حلقة بنزين) — S, CH_3, SMe	سمية متوسطه للثدييات وذوات الـدم الحـار فتبلـغ الجرعة القاتلة للنصـف بـالفم للفـئران ٢١٥-٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى و مثبط عكسي للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠١ حد الأمان بـاللحوم ٠,٢ و بـالحبوب ٠,١٥ ولبلبـن الأطفال صفر و باللبن ٠,١٥ و الخضر الورقيـه ٠,١ و بثمار الموالح ٠,٢ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني فينثكسون كمـا يتاكسـد للمشتقين : سلفوكسيد و سلفون يذوب بالماء(٥٤-٥٦جزء فـي المليـون) وبمعظـم المذيبات العضويـه كـالكحولات و الـهيدروكربونات العضويه	اثـره المتبقـي متوسـط(١٤-٣٥ يوم) أثره الـتراكمي متوسط
رونل: تراى كلورميتافوس : ترولين Ronnel:Trichlorometaphos: Trolene O,O-dimethyl,O-(2,4,5 tri chlorophenyl) phosphothionate CH_3O, S, P, CH_3O, O, Cl, Cl, Cl	سمية متوسطه للثدييات وذوات الـدم الحـار فتبلـغ الجرعةالقاتلة للنصـف بـالفم للفـئران ٥٦٧-٧٤٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء(٤٦جزء في المليون) وبمعظم المذيبـات العضويه كالاسيتون و الإيثير و رابع كلوريد الكربون يتحلل مائيا بالوسط القلوى درجة انصهاره :٤٧ م وضغطه البخارى ٨×١٠^-٤ مم ز و معدل تطايره ٨ مللج/م مكعب	أثره المتبقـي متوسط أثره المتبقـي متوسط
بروموفوس ميثيل :نيكسيون Bromophos methyl : Nexion O,O-dimethyl,O-(2,5-dichloro bromophenyl) phosphothionate CH_3O, S, P, CH_3O, O, Cl, Br, Cl	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحـار فتبلـغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفـئران ٣٤١٠-٣٧٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٣ حد الأمان باللحوم البيضـاء ٠,٥ و بـاللبن ٠,٠٠٨ وبالحبوب الزيتيه ٠,١ و بـالبذور ٠,٠٢ و الخضـر ٠,٠٢ وبالعلف ٠,٠٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجيني الأكثر مناهضه للأنزيم يذوب بالماء(٤٠جزء في المليون) وبالمذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى و ثابت بالوسط الحامضي درجه انصهاره ٥٤ م وضغطه البخارى ١,٣×١٠^-٤	اثـره المتبقـي متوسط أثره الـتراكمي ضعيف

تابع :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
بروموفوس ايثيل : نيكساجان Bromophos ethyl : Nexagan O,O-diethyl,O-(1,5-dichloro 4-Bromo phenyl) phosphothionate	سميتة متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ملليج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضه (سميه) للأنزيم حد الأمان له في اللحوم و اللبن و الخضرو الموالح ٠,٠٢ و بالحبوب ٠,٠٥ و بالثمار التفاحيه ٠,١ و البذور الزيتيه ١ يذوب بالماء(٢٠جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى و ثابت بالوسط الحامضى	اثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف
فوكسيم : بايثيون : فولاتون : فالكسون Phoxium:Baythion:Folaton :Valexone O,O-diethyl-thiophosphoryl Oxyiminophenyl aceto nitrile	سميتة منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٧٨١-١٨٤٥ ملليج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٠١ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضه (سميه) للانزيم له سمية أولية عالية يذوب بالماء(٧ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكيتونات والهيدروكربونات العضويه الأليفاتيه يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهوله	اثره المتبقى طويل أثره التراكمى بسيط
باراثيون : فوليدول Parathion : Folidol O,O-diethyl,O-(p- nitrophenyl) phosphothionate	سميتةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣,٦-١٢ ملليج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسى للانزيم يؤثر على الأنزيم بالجنين بالمراحل الأخيره في البيضه له تأثير جهازى حد الأمان له في الخضر ٠,١و الفاكهة ٠,٢ و الثمار ٠,٢ و الخضر الورقية ١,٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم :باراكسون أما أختزال مجموعة النيترو الى أمين طبيعيا أو حيويا فتقلل من سميته يذوب بالماء(٢٠جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالكحولات والأسترات والكيتونات والهيدروكربونات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى أكثر من بالوسط الحامضى مجموعة النيترو بالوضع بارا> ميتا < أورثو لزيادة درجة حامضية الحلقة	اثره المتبقى طويل أثره التراكمى ضعيف

تابع :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمى
أبات Abate O,O-dimethyl 4,4-thiophenyl phosphthioate	سميةمنخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسي للانزيم تأثيره غير جهازى يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضه (سميه) للانزيم كما يتأكسد بفعل الضوء و الحراره يمتزج بالماء و معظم المذيبات العضويه عدا الهيدروكربونات المشبعة	أثره المتبقى قصير أثره التراكمى ضعيف يستخدم في مكافحة الآفات الطبيه و البيطريه
توكثيون: بروثيوفوس Tokthion : Prothiophos O,O-dimethyl-2 - carbomethoxy methyl vinyl phosphate	سميةمنخفضة للثدييات وذوات الـــدم الحـــار فتبلـــغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفـــئران ١٠٠٠-٢٠٠٠ ملج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غيرعكسي للانزيم له تأثير جهازى يذوب بالماء(١٧جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضويه كالسيكلوهكسان والأيزوبروبانول و التلوين ضغطه البخارى > ١٠-٥ ملليبار	أثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف

٢-٣-داى ميثوكسى(إيثوكسى) فوسفوثيويك والمجموعه التاركه حلقه غير متجانسه :

حيث تكون مجموعتى الألكوكس مجموعـــة ميثوكســـي أو ايثوكســـي وتكون المجموعة الثانية حلقة غير متجانسة (Heterogenous) .

وتمتاز هذه المجموعة بسميتها المرتفعة للثدييات وذوات الـــدم الحـــار ونشاطها الإبادى العالى من حيث فاعليتها للآفات خاصة الحشرات .

والجدول التالى يبين أمثلة لبعض أفراد هذه المجموعة من عائله مشتقات حمض الفوسفوثيويك وصفاتها السامة ، جدول رقم (١١-٧) :

Potosan

Pirimiphos-ethyl

Diazinon

Coumaphos

جدول رقم (١١-٧): أمثله لبعض السموم التابعة لمجموعة داى الكوكسى و السلسلة الجانبية حلقة آروماتية :

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقـى والتراكمى
بريموفوس ميثيل : اكتيليك **Primophos methyl : Actelic** **O,O-dimethyl, O-(2- dimethyl amino,4-metylpyridyl phosphate** $(C_2H_5)_2$ N- ... CH_3 ... S ... P $(OCH_3)_2$	سمية منخفضه للثدييات وذوات الـدم الحـار فتبلـغ الجرعةالقاتلـة للنصـف بـالفم للفـئران ٢٠٠٠- ٢٠٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تأثير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٦ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء(٥جزء فى المليون) وبمعظـم المذيبـات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى بسهولة	اثـره المتبقـى طويل اثره الـتراكمى بسيط
ديازينون : ديازول **Diazinon : Diazole** **O,O-diethyl,O-(2-isopropyl-4-methyl 1,6-pyrimidyl phosphorothioate** $(C_2H_5O)_2$ P- O ... S ... CH $(CH_3)_2$ ... CH_3	سميةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعـة القاتلة للنصف بالفم للفئران مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم تاثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٢ حد الأمان في اللحوم واللبن و الخضرو المولـع ٠,٠٢ و الحبوب ٠,٠٥ و الثمار التفاحيه ١,٠ و البذور الزيتيه ١ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء (٤٠جزء في المليـون) و يـذوب فـى المذيبات العضوية	اثـره المتبقـى طويل نسبيا أثره الـتراكمى بسيط
دورسبان : كلوربيريفوس **Dursbane : Chlorpyrifos** **O,O-diethyl,O-(2,4,6-trichloro-2-pyridyl) phosphorothioate** C_2H_5O ... P ... O ... Cl ... Cl ... N ... Cl ... C_2H_5O	سمية عاليـة للثدييـات وذوات الـدم الحـار فتبلـغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٧-٣٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسى للانزيم تاثيره غير جهازى له أثر كبير على السمك والطيور و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ حد الأمان في الحبوب ٠,١ والثمار الحجريه٠,٢ و الثمار التفاحيه٠,٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم كما يتأكسد بفعل الضوء و الحراره يذوب بقلـة فـي المـاء(٢جـزء فـي المليـون) و بالأيسوأكتان ٧٩% وبالميثانول ٤٣ %	اثـره المتبقـى طويل أثره الـتراكمى ضعيف

تابع

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
كومافوس : كلورال :كوفال **Coumaphos : Co-Ral : Cofal** **O,O-diethyl,O(3-chloro-4-methyl-7-coumarine phosphorothioate** C_2H_5O, C_2H_5O, S, O, CH_3, Cl, O	سمية متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ملليج/كج له تاثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسى للانزيم له تاثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠١٥ حد الأمان في الخضر ٠,١ و بالفاكهة ٠,٢ والثمار ٠,٢ و بالخضر الورقية ١,٥ يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الاكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم	اثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف
بوتاسان **Potasan** **O,O-diethyl, O-(4-methyl coumarinyl) thiophosphate** C_2H_5O, C_2H_5O, P, O, CH_3	سمية منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ملليج/كج له تاثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم له تاثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضويه يتحلل مائيا بالوسط القلوى	اثره المتبقى طويل أثره التراكمى بسيط
أفيوجان : بيرانوفوس **O,O-diethyl,O-(5-methyl-6-ethoxy carbonyl pyrazole-1,5-pyramidyl -2-yl) phosphorothioate** $C_2H_5O_2C$, H_3C, N, S, OP, OC_2H_5, OC_2H_5	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣٧٠ ملليج/كج له تاثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم تاثيره غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بقلة في الماء و يذوب فى المذيبات العضوية	اثره المتبقى متوسط نسبيا أثره التراكمى بسيط

٣-عائله مشتقات حمض الفوسفوداى ثيويك :

وهى إسترات حمض الفوسفوداى ثيويك وأفراد هذه العائلة أكثر إنتشـــار وإستخداما لقله سميتها على الإنسان والثدييات و ذوات الدم الحار و غالبا مــا تؤثر بالملامسة وأثرها المتبقى طويل (long residual effect)

وتأخذ أفراد هذه العائلة إحدى التركيبات الثلاثة التالية والتى كـــل منــــها تتفاوت من حيث درجة وإختيارية سميتها :

$(R\text{-}O)_2\ P(S)\ S\text{------}S\text{---}R_2$

حيث مجموعتى الالكوكس ميثوكسي أو ايثوكسي
اما المجموعه R فهى اليفاتية
سميتها منخفضه للثدييات وسامة للحشرات والاكاورسات
لها صفات جهازية عالية
كالفوريت والدايمسلفوتون والديميتون-كب-ميثيل

$(R\text{-}O)_2\ P(S)\ S\text{---}R_2$

حيث مجموعتى الالكوكسي ميثوكسي أو ايثوكسي
أما المجموعه R فهى أما اليفاتية أو أروماتية
سميتها منخفضة للثدييات وعالية للحشرات

Phorate: $(C_2H_5O)_2P(=S)\text{—}S\text{—}CH_2\text{—}S\text{—}CH_2CH_3$ (possible hydrolysis at the P–S bond; oxidative activation here at the thioether S)

Disulfoton: $(C_2H_5O)_2P(=S)\text{—}S\text{—}CH_2CH_2\text{—}S\text{—}CH_2CH_3$

Demeton-S-methyl: $(CH_3O)_2P(=O)\text{—}S\text{—}CH_2CH_2\text{—}S\text{—}CH_2CH_3$

$(R\text{-}O)_2\,P(S)\,S\text{---}CR_2\text{-}COO\text{-}R_3$

حيث مجموعتى الالكوكسي ميثوكسي أو ايثوكسي
عندما تكون المجموعة R_2 أروماتية و R_3 اليفاتية
تعطي مشتقات شديدة السمية
وعندما تكون المجموعة R_2 أروماتية R_3
تعطي مشتقات منخفضة السمية للثدييات والفقريات
كالمالاثيون

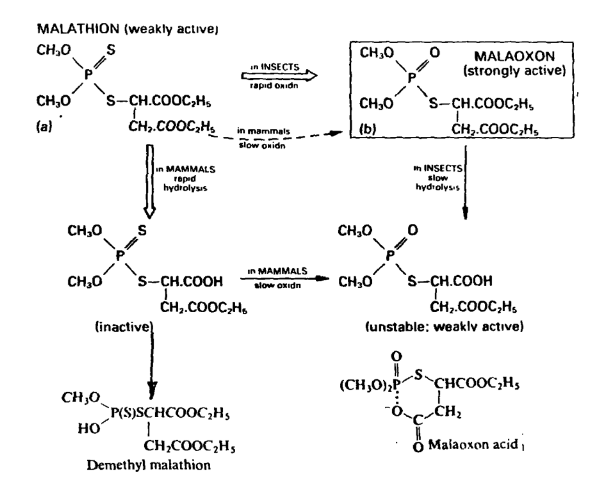
$(R\text{-}O)_2\,P(S)\,CH_2\text{-}CO\text{-}NR_2R_3$

حيث مجموعتى الالكوكسي ميثوكسي أو ايثوكسي
المجموعة R_2 سلسلة اليفاتية قصيرة تعطي سمية
منخفضة للثدييات وعالية للحشرات و الأكاروسات
المجموعة R3 سلسلة اليفاتية قصيرة
لها تاثير سام جهازى ولها تأثير جهازي ولامس
كالدايميثويت

$(CH_3O)_2P(S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}C(O)\text{-}N(H)CH_3 \xrightarrow{\text{carboxyl-amidase}} (CH_3O)_2P(S)\text{-}S\text{-}CH_2\text{-}COOH + CH_3NH_2$

Dimethoate

Carbamate moiety



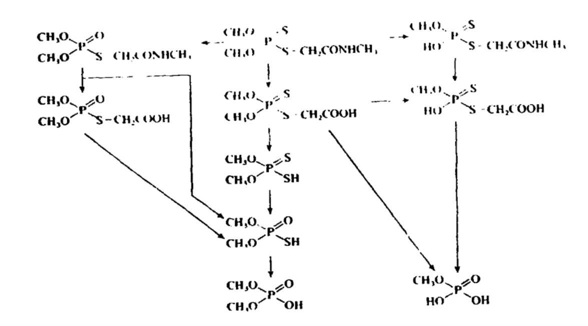
جدول رقم(١١-٨):أمثله لبعض السموم التابعة لعائلة حمض الفوسفوداى-ثيويك

المركب	مستوى السمية	الأثر المتبقى والتراكمي
مالاثيون : كاربوفوس O,O-dimethyl,S(1,2-dicarboxy ethyl) phosohorodithioate S $(CH_3O)_2$ P- S - CH -CO_2 C_2 H_5 CH_2 CO_2 C_2 H_5	سمونة منخفضه للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٨٠٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسي للانزيم له تأثير غير جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسجيني الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء(١٤٥جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القلوى و المتعادل و الحامضي سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقى قصير ليس له أثر تراكمى فيتم التخلص منه بالانزيم الكاربوكسيليز
أنثيو : فورماثيون Anthio : Formathion O,O-dimethyl,S(methyl carbonyl –N-methyl formyl) phosohorodithioate	سميةعالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٣٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط عكسى للانزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب بالماء (٤٠جزء في المليون) و يذوب فى المذيبات العضوية سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	أثره المتبقى متوسط نسبيا أثره التراكمى ضعيف
دايميثويت:روجر:سيجون:فوليمات Dimethoate : Rogor :cygon O,O-dimethyl,S(N-methyl carbonyl –N- methyl) phosohorodithioate S $(CH_3O)_2$ P SCH_2 CONH CH_3	سمية منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ٢٧-٣٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسي للانزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠١ يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم يذوب في الماء(٢٥٠٠٠جزء في المليون) و و يذوب فى المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له ديميثلة	أثره المتبقى قصير وينهار بكتيريا *Encounters obstats* أثره التراكمى ضعيف
المسان : سيدال :فينثوات O,O-dimethyl,S(methyl mercapto phenyl acetate) phosohorodithioate	سميةمتوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعةالقاتلة للنصف بالفم للفئران ١٧٢ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غيرعكسي للانزيم له تأثير جهازى و سمية الأولية عالية الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٨ يذوب بالماء وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسجينى الأكثر مناهضة للأنزيم	أثره المتبقى متوسط أثره التراكمى ضعيف

تابع

الأثر المتبقى والتراكمى	مستوى السمية	المركب
اثره المتبقى متوسط له أثر تراكمى ضعيف	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٣٢ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٢ يتأكسد للمشتق الاكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء (٢٥جزء فى المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا بالوسط القلوى وثابت بالحامضى سميته منخفضة علي الأسماك و الطيور و النحل	إيميدان : فوسمت : فيثالوفوس O,O-dimethyl,phthalimide ethyl) phosohorodithioate CH_3O, CH_3O — P(=S) — SCH_2N (phthalimide)
اثره المتبقى طويل	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٥-٢٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى قوى ومثبط غير عكسى للانزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) ٠,٠٠٢٥ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب بالماء (٣٣جزء في المليون) و يذوب فى المذيبات العضوية له سميه علي الأسماك و الطيور و النحل ٠,٠١-١ جزء في المليون	ازينفوس ميثيل : جوثاثيون Azinphos methyl : Guthathion O,O-dimethyl,S-(benzo amine methyl) phosohorodithioate O, S, N, N=N, $CH_2S\,P(OCH_3)_2$
اثره المتبقى متوسط	سمية عالية للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ٢مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسى للانزيم تأثيره جهازى الحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو ٠,٠٠٠٢ يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يذوب في الماء (٥٠جزء في المليون) و يذوب فى المذيبات العضوية يتحلل مائيا و تحدث له ديميثلة	ثيميت : فوريت Thimet : Phorate O,O-dimethyl,S-methyl -thio ethyl) phosohorodithioate $(C_2H_5O)_2\ P(=S)\text{-}SCH_2SC_2H_5$
اثره المتبقى متوسط أثره التراكمى متوسط و يتراكم بقشور الموالح	سمية متوسطة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران ١٨٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدى و مثبط غير عكسى للانزيم تأثيره غير جهازى يذوب بالماء (١٠ جزء في المليون) وبمعظم المذيبات العضوية يتأكسد للمشتق الأكسيجينى الأكثر مناهضة للانزيم يتحلل مائيا بالوسط القلوي و ثابت بالوسط الحامضي و المتعادل	فوزالون : زولون Phozalone : Zolone O,O-dimethyl,S](6-chloro-2-oxo benzoline-3-yo) methyl] phosohorodithioate C_2H_5O, C_2H_5O — P(=S) — SCH_2—N (benzoxazolone, O, Cl)

و الخريطة التالية توضح مسارات تمثيل (Metabolism) إحدي المركبات الشائعة الإستخدام و الذي إنتشر نطاق إستخدامها خاصة في جمهورية مصر العربية و حتي الآن وهو مركب الدايمثويت : الروجر : السيجون (Dimethoate : Rogor : Cygon) نظراً لأثره المتبقي القصير (Short residual effect):



٤-عائله مشتقات حمض الفوسفونيك :

وتمثل أفراد هذه العائلة مشتقات حمض الفوسفونيك . وهـــى ســـموم ذات فاعلية عالية للحشرات خاصه الطبية والبيطرية الناقلة لأمراض الصحةالعامة (public health) والأكاروسات والفطريات والحشائش . وغالبــــا مــــا يحـــدث لأفرادها عملية تحليل مائى بإزالة الألكيل (hydrolytic demethylation) أو تحلـــل مائى فى وسط قلوى يؤدى لخروج جزيئى من كلوريد الهيدروجين مما يقلـــل سميتها للإنسان والحيوانات ذات الدم الحار .

$(CH_3O)_2P(O)CHOH\text{-}CCl_3$ → تحلل مائي بإزالة الميثيل → HO(CH3O)P(O)CHOH_CCl3 ديميثيل دبتركس

$(CH_3O)_2P(O)CHOH\text{-}CCl_3$ → تحلل مائي بوسط قلوي → $(CH_3O)_2P(O)OCH{=}CCl_2$ داي كلوروفون : فابونا

Trichlorphon

–HCl

Dichlorvos (a)

esterase or GSH methyl transferase?

esterase

Demethyl dichlorvos

Dimethyl phosphate

Dichloro-acetaldehyde

آليه تثبيط إنزيم الكولين استيريز بالسموم والملوثات البيئية الفوسفورية العضوية

(Acetyl Cholinesterase Inhibition by Organophosphorus Poisons & Environmental Pollutants)

نظراً للموائمة العالية بين التركيب البنائى والكيميائى والفراغى لجزئيات السموم الفوسفورية العضوية و التركيب الكيميائى والفراغى للمجموعات الدالة الوظيفية بسطح جزيئى إنزيم الأستيل كولين استيرز فإن جزيئى المركب الفوسفوري السام (المثبط) يرتبط بالمجاميع الدالة بسطح الإنزيم ويثبطة (Inhibition) بدلا من أن يرتبط الإنزيم بمادة تفاعله الأساسية (Substrate : Acetyl Choline) و ذلك من خلال عملية فسفرة (Phosphorylation) مما يخرجة عن دورة الطبيعى من حيث عملية تحليل ماده تفاعله الأساسية والمنفرده بين الشبك العصبية لتوصيل السيال العصبى

وآليه التثبيط (ميكانيكية فعل هذه المجموعة من السموم) يمكن تسميتها بتفاعل الفسفرة (حال إرتباط جزيئى الإنزيم بجزيئى المركب السام الفوسفورى العضوى) حيث ينتج عن تفاعل الفسفرة جزيئى إنزيمى مفسفر (Phosphrylated enzyme) فيظل جزيئى المركب السام عالق على سطح الإنزيم مما يعوقه عن تأدية عمله فى تحليل مادة الأسيتيل كولين عقب تأدية وظيفتها مباشرة (المنفرده لنقل السيال :الإيعاذ العصبى) .

وتبدأ ميكانيكية التثبيط بهجوم إليكتروفيللي (Etecrophilic attack) حيث تهجم ذرة الفوسفور بالشق الإليكتروفيللي بجزيئى السم على الشق النيوكليوفيللى بالموقع الأنيونى لجزئيى الإنزيم (Anionic site) الحامل للشحنة السالبة (مجموعة كربوكسيل الحمض) فهو المسئول عن توجيه وجذب

وربط ذرة الفوسفور بالجزيئى السام (أو ذره النيتروجين الرباعية بمادة تفاعله الأساسية: الأسيتيل كولين) ربطا كهربيا بقوى كولب (Collom forces) حيث تتكون رابطة تساهمية معطية جزيئى إنزيمى مفسفر ، لذا نجد أن فاعلية أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم ترتبط ولحد كبير بالصفات الإليكتروفيلية لذرة الفوسفور فى حين يرتبط الموقع الإستراتى بالإنزيم (Esteratic site) والحامل للشحنة الموجبة والمسئول عن عمليات التحليل المائى بالمجموعة التاركة الإليكتروفيلية (Elctrophilic leaving group) بجزيئى المركب السام من خلال رابطة هيدروجينية (Hydrogen bond) [تمثل قوى تجاذب خاصة بين جزئيات قطبيه بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإلكترونية ومرتبطة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية الكهروسالبية : كذرة الأكسيجين حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة جزئيا وتعد الرابطة الهيدروجينيه أقوى من الربطة ذات القطبية العالية وكذلك المنخفضة والتى بدورها أقوى من الروابط الغير قطبية] ، شكل رقم (١١-١٦) .

فى حين إرتباط أو تجاذب فان درفالس [قوى الإرتباط الهيدروفوبيه وهى قوى تجاذب ضعيفه توجد بجميع الجزئيات القطبيه وغير القطبيه و التى تفتقر للقطبيه الدائمة ولهذا تزداد أهميتها بجزئيات السموم الغير قطبيه فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث ازاحات لحظية تؤدى لقطبية مؤقته تؤدى بدورها لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى . وهو ما يلعب دورة فى ايجاد تضاعف الجزيئات الداخله فى السلاسل عديدة الببتيد المتقاربة فى الجزء البروتينى للإنزيم فكلما ذاد تفرع السلسلة (الشكل الكروى) كلما صغرت مساحة مسطح الجزيئى كلما قل الفعل المتبادل بين هذه السحب الإليكترونية للجزيئات فتنخفض قوى فان درفالس والعكس صحيح] ولهذا تزداد نشاط المركبات المحتوية على هذه القوى بمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب اللنواه خاصة بزيادة طول السلسله الإليكتروفيلية وحتى ستة ذرات كربون ثم تثبت بعد ذلك كما يزداد ظهور هذه القوى بوضوح فى الإحلالات الساحبة للالكترونات ذات التأثير الحث السالب (كما بمركب الباراثيون) .

شكل رقم(١١-١٦): خطوة الموائمة (Affinity) كخطوة أولي في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيرز بمثبط فوسفورى عضوى

وبعد إرتباط ذرة الفوسفور والتى تحمل شحنة موجبة جزئيا نتيجة التأثيرات الإليكترونية للمجاميع المستبدلة (الشق الإليكتروفيلى) بجزيئي المركب المثبط مع الشق النيوكليوفيلى (المركز الأنيونى) بالإنزيم تتحرر المجموعة التاركة الاليكتروفيليه بجزيئى المثبط السام ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التالية :

ثابت المو ائمة(ثابت الميل Ka)　　　　　تفاعل الفسفرة

$EOH + Px \underset{K_1}{\rightleftharpoons} [EOH\text{-}Px] \xrightarrow{Kp} EOP + Hx$

المثبط　الإنزيم　　　　　معقد الإنزيم و المثبط　　　　　الإنزيم المفسفر

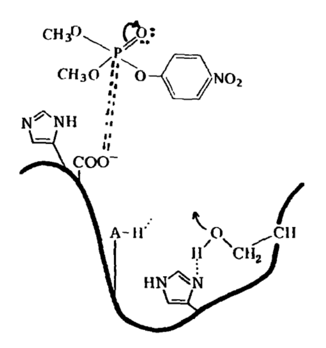
$+H_2O$　　　$-H_2O$

EOH

(Free enzyme: Recovery) إنزيم حر

EP

(Aging enzyme) إنزيم مفسفر

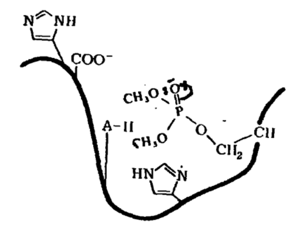


شكل رقم(١١-١٧): خطوة تكوين معقد الإنزيم و المثبط كخطوة ثانية في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيرز

وتحكم خطوه تكوين معقــد الإنزيــم والمثبــط الفوســفورى (Enzyme inhibition complex) بثابت الموائمة :الميــل (Affinity constant : ka) والــذى يساوى رياضيا :

$$Ka = K_1/K_{-1}$$

أما ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant : Kp) و تكويــن الإنزيــم المفسفر ، شكل رقم (١١-١٨) وثابت التثبيط (Inhibition constant : Ki : K_3) تكون سريعة حالة ما تكون مادة تفاعل الإنزيم هى الأستيل كولين فيســترجع الإنزيم نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب تحلل مادة الأستيل كوليــن فــى حين نجد أن سرعة خطوة تفاعل الفسفرة مع جزئيات الســموم الفوســفورية العضوية والتى يمثلها الثابت (K_2 : Kp) متوسطة و سرعة تفاعل التثبيــط (K3 : Ki) بطيئه جدا لذا يتراكم الإنزيم المثبط ومعقد الإنزيم وماده تفاعلــه (فى حين نجد أن الثابت (K_2) متوسط السرعة ولكن أقل عما فى حالة السموم الفوسفورية و الثابت (K_3) أقل بطىء أيضا) .



شكل رقم(١١-١٨): خطوة تكوين الإنزيم المفسفر كخطوة ثالثة في تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيرز بمثبط فوسفورى عضوى

وعليه يتبين لنا أن ثابت التثبيط (K3: Ki) أى الخطوة الأبطــأ هــى الخطوه الحرجة والمحددة (Determent) لكل خطوات تفاعل التثبيط لأنها أبطــأ الخطوات الثلاث والتي يمكن ايضاحها في الشكل التالي رقم (١١-١٩) .

وكذلك فعملية التحلل والتى تظهر نفس الآلية عنــد مهاجمــة الجــزء النيوكلوفيلى لمجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإستراتى بالإنزيم على ذرة الفوسفور الإليكتروفيلية فهناك علاقه خطية بين ثابت معدل التحلــل القلوى ومعدل تفاعل جزيئى السم الفوسفورى مــع الإنزيــم : ثــابت ثنــائى الجزيئى (Bimolecular constant : Ki) .

و لطالما ترتبط القوة المناهضة للإنزيــم (Anti Ch.E.E) بقــوة ســحب الإليكترونات للمجموعة التاركة فعند وجــود إســتبدال بــالموضع بــارا أو بالموضع ميتا بحلقة المجموعة التاركة (x) فإنه يمكن تقديــر قــوة الســحب الإليكترونى لها بثابت هامت (Hammtt.s constant) فالمجموعة التاركــة فــى الإحلال المحب للشحنة الموجبة (نيوكليوفيلى) وهى المجموعة التى غالبــا ما تكون ثابته كانيون فإذا كان الإحلال على ذره الفوسفور وكمجموعة ثابتــة فان ذلك يزيد التثبيط قوة وكلما زادت قيمة ثابت هامت بالنســبة للمجموعــة المستبدله زادت الفاعلية البيولوجية (السمية) والنشاط المناهض للإنزيم .

مما سبق يتبين أن طريقة فعل مجموعة السموم الفوســفورية العضويــة على الحشرات من خلال تثبيط إنزيــم الأســتيل كوليــن اســتيريز بالشــبك الكولونية (Cholinergic synapsis) بوصولها بتيار الــهيموليمف حتــى الجــهاز العصبى المركزى وهو ما يؤدي فى النهايه لتخريب (Viloate) عمليه إنتقــال السيال العصبى من الخلايا العصبية المساعدة في العقد العصبية (وفى نفــس الوقت فإن الجهاز العصبى الطرفي خاصة مناطق إتصال العصب بالعضلــة لاتتأثر لأن الناقل الكيميائى بينهما هو حمض ل- جلوتامات .

$(C_2H_5O)_2P^+(O)C_6H_4$-NO_2

جزيئ المثبط الفوسفوري

H—O
CH₂
Glu—NH—CH—CO—Ala—

سطح جزيئ الإنزيم

$(C_2H_5O)_2P(O)$
O
CH_2
Glu—NH—CH—CO—Ala—

+ HO-C_6H_4-NO_2

إنزيم مفسفر (مكون غالبا ما يكون ثابت)

إزالة الألكيل المعلق علي ذرة الأكسيجين
(O-Dealkylation)
Aging

$(C_2H_5O)_2P(O)OH$
+
H—O
CH_2
Glu—NH—CH—CO—Ala—

$HO(C_2H_5O)P(O)$
O
CH2
Glu—NH—CH—CO—Ala—

شكل رقم (١١-١٩) : الإستعادة و فشل الإستعادة لنشاط الإنزيم

الباب الثاني عشر

مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

وحركية تثبيط الإنزيم

مثبطات الإنزيم العكسية والغير عكسية

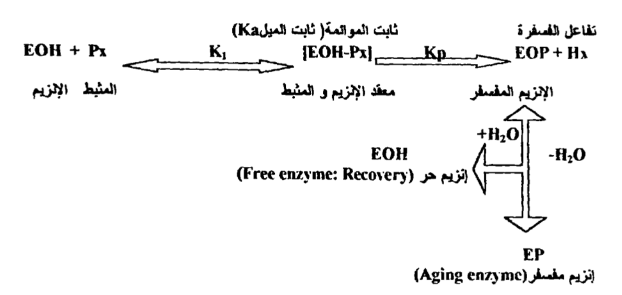
(Reversible & Irreversible Enzyme Inhibitors)

كما سبق نجد أن جزئيات بعض السموم الفوسفورية العضوية (كذلك بعض السموم الكرباماتية العضوية كما سيأتى ايضاحها بعد) كذلك جزئيات السموم والملوثات البيئية المحتويه على ذرة موجبة الشحنة تعد مواد تفاعل (Substrates) للإنزيم إلا أن جزئيات السموم الفوسفورية والكرباماتية تعد مواد تفاعل سيئة للإنزيم وهو ما يرجع لمعدل ثابت تفاعل إزالة الفسفرة (Dephoshorylation constant) المنخفض والمعبر عن معدل إزالة الفسفره وهو ما يجعلها قادره على طى (Tie up) جزئيى الإنزيم .

وكما سبق يمكن القول بأن أفراد عائلات هذه المجموعة من السموم تسبب عمليه تثبيط عكسية والبعض الآخر يسبب عملية تثبيط غير عكسية للإنزيم تبعا للتركيب الكيميائي والبنائي والفراغي لجزيئ المركب :

١- عمليه التثبيط العكسية للإنزيم (Reversible inhibition)

حيث تكون عملية التثبيط عكسية نتيجة حدوث تثبيط تنافسى (Competitive inhibition) وهنا يتمكن جزيئى الإنزيم المثبط المفسفر أو المكربم من إستعادة نشاطة مرة أخرى (Recovery) حيث تتكسر الرابطة الغير تعاونيه (Non covallent bond) المتكونة فى معقد الإنزيم والمثبط (المعقد العكسى Reversible enzyme substrate).



أما المثبطات العكسية والمحتوية على مجموعـــة نيـتروجين موجبـة الشحنة تتصل بالموقع الأنيونى السالب الشحنة بالإنزيم بواسطة حجـم قـوى كولمب وقوى فان درفالس .

فالتثبيط العكسى للإنزيم يكون على الأقل فى جزء محتمل يمثل الموقـــع الأنيونى مما يشير إلى أن المثبطات العكسية ما هى إلا مركبات غير مسقطبة (Non polarized) بروتونية مثل أيونات إيثيل أمين تترامیثیل أمونيوم و مركـب د. تيوبوكيورارين وأحسنها الأمينات الثلاثيـــة (Tertiary amines)أو الأمينـات الرباعية (Quaternary ammonium) فالأمينات الأولية والثانوية ليست مثبطـــات جيده حيث تقص مجاميع الألكيل بها يؤدى لنقص المساهمة بجزء كبير مـــن طاقة ربط الجزيئى المثبط بالموقع الأنيونى لجزيئى الأنزيم .

ومن أحسن هذه المركبات تثبيطا المركبـات المحتويـة منـها بجـانب مجموعة النيتروجين الموجبة على مجاميع أروماتيـة تبلـغ قـوة إرتباطـها بالإنزيم ١٢٢ ضعف ميثيل تراى أمونيوم ، جدول رقم (١٢-١) .

أما المركبات الرباعية المتماثلة مثل ديكاميثونيم (Decamethonium) وهـى المسئولة عن سمية مركب د. تيوبوكيورارين كسم عصبى فعندما تكون عـدد ذرات الكربون n = ١٠ - ١٢ ذرة كربون فإن تثبيط الإنزيم يصل أقصـاه ، أما السلسلة المستقيمة من البولى ميثيلين (Poly methylene) حيث المسافة بيـن مجموعتي النيتروجين ١٤-١٥ أنجستروم وهى نفـس مسـافة مركـب د. تيوبوكيورارين والتى تجعل جهد سمية المثبط عالى .

وتبلغ قوة النيتروجين فى الحقات المشبعة التركيب والتى لها نفس عـدد ذرات الأمينات الأليفاتية ويمكنها إعطاء بروتـون عنـد تركـيز أس أيـون هيدروجين يساوي ٨ وطالما أن النيتروجين الثلاثى بالحلقات الغـير مشـبعة (N-pyridine) مركبات غير بروتونية قوية عند تركيز أس أيـون هيدروجيـن يساوي = ٧ ولا يحتوى على شحنة لذا فهى مثبطات ضعيفة .

وقد يتحول المعقد العكسى لمعقد آخر هو (E') وهو معقد مرتبط اشتراكيا بقوة ثابتة (Stable covallently) وثباتها ما هو إلا غير عكسى والـذى بـدورة يتحول لمعقد أخر هو (E) والذى ينهار ببطـىء وينفرد الإنزيم مرة أخرى .

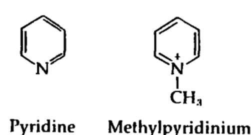
جدول رقم(١٢-١): قيم ثابت الإرتباط للإنزيم الحر (Ki) و (Kai) للإنزيم المأستل لمثبطات عكسية

K_i(M)	K_{ai}(M)	Inhibitor
6.3×10^{-2}	1.1×10^{-1}	$H\overset{+}{N}H_2CH_3$
6.3×10^{-3}	1.1×10^{-1}	$H\overset{+}{N}H_2CH_3$
2.6×10^{-2}	3.2×10^{-2}	$H\overset{+}{N}H(CH_3)_2$
4.8×10^{-3}	4.0×10^{-3}	$H\overset{+}{N}(CH_3)_3$
2.8×10^{-3}	2.0×10^{-2}	$\overset{+}{N}(CH_3)_4$ (TMA)
1.3×10^{-3}	6.3×10^{-2}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3CH_2CH_2OH$
3.7×10^{-3}	3.6×10^{-2}	$H\overset{+}{N}(CH_3)_2CH_2CH_2OH$
1.85×10^{-3}	4.3×10^{-3}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3CH_2CH_2Cl$
1.2×10^{-3}	7.6×10^{-3}	$\overset{+}{N}(C_2H_5)_4$ (TEA)
1.2×10^{-4}	2.0×10^{-4}	$\overset{+}{N}(C_3H_7)_4$
6.7×10^{-5}	1.4×10^{-4}	$\overset{+}{N}(C_4H_9)_4$
3.8×10^{-4}	9.0×10^{-4}	$\overset{+}{N}(C_5H_{11})_4$
5.3×10^{-5}	2.0×10^{-3}	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$
7.7×10^{-5}	5.7×10^{-4}	(PTA)
6.3×10[illegible]	1.4×10[illegible]	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$, OH
5.8×10[illegible]	1.3×10[illegible]	$\overset{+}{N}(CH_3)_3(CH_2)_{10}\overset{+}{N}(CH_3)_3$ (decamethonium)
5.2×10[illegible]	—	NH_2, $\overset{+}{N}$, CH_2—$(CH_2)_n$—CH_2, $\overset{+}{N}$, NH_2
4.0×10^{-3}	—	$CH_3\overset{H^+}{N}$, O—C(=O)—CH—CH_2OH (atropine)

* K_i measures binding to free enzyme; K_{ai} measures binding to the acylated enzyme.

$$EOH + Px \leftrightarrow [E'OH\text{-}Px] \rightarrow [EOH\text{-}Px] \rightarrow EOH + Products$$

وجزيئات أفراد هذه المجموعة من المركبات ذات السمية العالية والمؤدية مباشرة للموت ترجع سميتها العالية لا للتثبيط العالى العكسى الحادث ولكن ترجع لإعاقتها أو سد (Blocking) مستقبل الكولين بعدد من الخلايا العصبية المحركة مثل مركب د. تيوبوكيورارين :



Pyridine Methylpyridinium

أما النتروجين الرباعى بالحلقات الغير مشبعة (ميثيل بيريدنيم (methyl pyridinum)) فهى مثبطات جيده وبالرجوع لحركية التثبيط العكسى والمثبطات العكسية والتى تدرس تجلط المثبط مع مادة التفاعل ثم قياس سرعه التفاعل حيث يرتبط المثبط مع الإنزيم الحر كما بالمعادلة التالية :

$$E + I \underset{}{\overset{Ki}{\longleftrightarrow}} EI$$

$$EA + I \overset{Ka}{\longleftrightarrow} EAI \rightarrow EI + Products$$

كما يمكن وأن ترتبط EA ويكون EAI ويتم التفاعل عند تركيزات عالية من مادة التفاعل وتفاعل الإضافة التالى يمكن أن يحدث إذا ما كانت مادة التفاعل إستر الكولين :

$$EA + S \xleftrightarrow{Ka} EAS \xrightarrow{\alpha K_3} ES + Products$$

حيث ES قليله وتهمل وتعنى أن Ks تكـــون كبـــيرة جـــداً والتثبيـــط العكسى وفى وجود مادة التفاعل وتحت الظروف الثابتة (Stedy state) فإن :

$$V=[v[1+ [I]/Ki] /[1+Km/[S][1+1/ki] +[S]/Kas + [I/Kai] + [Km/ Ks]$$

حيث يلاحظ من المعادلة أنه عند تركيزات عالية من مادة التفـــاعل فـــإن التفاعل لتكوين (EI) قليل جداً ويهمل طالما أن تركيز الإنزيم الحر منخفـــض وقيمة [I/Kai] يمكن تجاهلها فإذا كانت مادة التفاعل ضعيفـــة مثـــل الفينيـــل أستيات فان معقد [EAS] لا يتكون كما بالجدول السابق .

وبمقارنة قيمة ki و قيمة Kai بالجدول السابق والتـــــى تشـــير إلـــى أن الإرتباط للمثبط العكسى بالإنزيم الحر غالبا ما يكون مختلـــف معنويـــا عـــن الإرتباط بالإنزيم المأستل وعليه فالمثبطات غير العكســـية ومـــواد التفـــاعل تتفاعل بنفس الميكانيكة (تثبيط عكسى) والذى يمكن أن يحدث خلال التثبيـط الغير عكسى فى حاله تكوين مماكن كما سبق وصفه وهنـــا ســـوف تختلـــف معادلة الحركية بعض الشيء عما سبق شرحة .

٢- عمليه التثبيط الغير عكسية : المثبطات الغـــير عكســـية (Irreversible inhibitors)

تتفاعل جزيئات السموم الفوسفورية بنفس الآلية التى يتفاعل بها إنزيـــم الأسيتيل كولين استيريز مع مادة تفاعله ولكن كينيتيكية التفاعل تختلـــف لأن الإنزيم المثبط ليس متجدد (not regenerated) خـــلال الدقـــائق أو الســـاعات الأولى فيأخذ التفاعل وقت طويل نسبيا قبل مرحلة الحالة الثابتـــة وإســـتعادة الإنزيم حراً من المعقد المكربم تكون غالبا أسرع من الإنزيم المفسفر لدرجـــة تسمح للوصول للحالة الثابتة بالكربامـــات قبـــل الفوســـفات ولكـــن نجـــد أن المعلومات المتحصل عليها تحت ظروف الحالة الثابتة لا تصف قوة التثبيـــط (Inhibitory power) والمعتمدة على المعدل الذى عنده يتكون المعقد والمثبـــط وعلى درجة ثباته .

ويقاس معدل تكوين المعقد خلال الفترة الأولية من التفاعل وقبـــل بـــدء حدوث الحالة الثابتة ، أما معدل الأستعادة (Regeneration) فغالباً مــــا تقـــاس بإزالة أو تخفيف المثبط وبواسطة تعقد الأنزيم الحر مع مادة التفاعل لأجـــل تثبيط لاحق يقف تأثيره وهنا يقاس معدل الأستعادة غي غيـــاب أي مثبطـــات لاحقة ، جدول رقم (١٢-٢) .

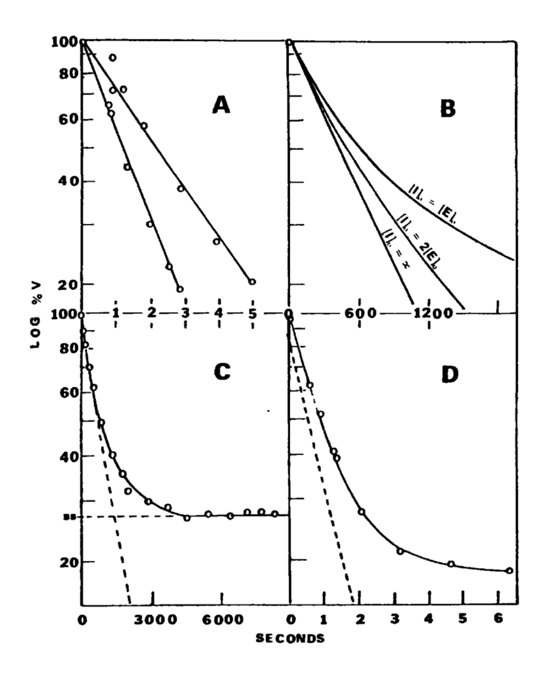
وعند تحضين المثبط مع الأنزيم فإن هناك فترة من الوقت تقـــاس قبـــل إضافة مادة التفاعل لقياس النشاط المتبقى مـــن الأنزيـــم : أى قيـــاس قيمـــة اللوغاريتم السالب لمعامل التثبيط (pI_{50}) لخمسين فى المائـــــة مـــن النشـــاط الإنزيمى :

ففى حالة المثبطات العكسية ليست ذات معنى وطالمـــا مـــادة التفـــاعل والمثبط والإنزيم اضيفوا و لتقدير قيمة(pI_{50}) لمستوى من تركيزات المثبـــط المختارة والتى فى الغالب تسبب عدم التثبيط . والتركيزات العالية والمســـببة لتثبيط كلى بعد فترة تحضين مع الإنزيم وبتوقيع النسبة المئوية للتثبيـــط فـــى مقابل تركيز المثبط نحصل على منحنى تكون قيمة (pI) فيه هى القيمة التـــى تقطع المنحنى عند ٥٠% تثبيط وتسمى باللوغاريتم السالب للتثبيـــط (pI_{50}) شكل رقم (١٢-١) .

أما ثابت المعدل ثنائى الجزيئ (Bimolecular rate : ki) لمركب فوســـفورى عضوى (Px) يحتوى على مجموعة مفسفرة (Phosphorylating group) تتصـــل بمجموعة تاركة (x) فتكون معادلة التثبيط (معادلة تفاعل ثنـــائى الجزيئـــى بسيطة يتحكم فيها (Ki)) .

جدول رقم (١٢-٢): قيمة معدل ثابت الفسفرة والتفكك والتثبيط ثنائي الجزيئي لبعض المثبطات الفوسفورية والكرباماتية لمصادر إنزيم مختلفة

k_2 (min^{-1})	K_d (M)	k_i (M^{-1}min^{-1})	Temp. (°C)	المركب Compound	مصدر الإنزيم Enzyme
67	2.7×10^{-4}	2.4×10^{5}	5	Malaoxon	AChE (bovine)
6.6	6.2×10^{-4}	1.1×10^{4}	25	Malaoxon	BuChE (human)
40.7	1.2×10^{-3}	3.4×10^{4}	25	DFP	AChE (bovine)
145	2.6×10^{-3}	5.5×10^{4}	25	DFP	BuChE (horse)
5.2	1.2×10^{-4}	4.3×10^{4}	25	$\overset{+}{N}(CH_3)_3$-phenyl-3-O–P–$(OEt)_2$ (phosphostigmine)	AChE (bovine)
3	1.44×10^{-2}	2.1×10^{2}	5	2-NO_2-phenyl–O–P(=O)–$(OEt)_2$	AChE (bovine)
0.81	2.2×10^{-4}	3.7×10^{3}	25	3-NO_2-phenyl–O–P(=O)–$(OEt)_2$	
43	3.6×10^{-4}	1.2×10^{5}	25	NO_2–C_6H_4–O–P(=O)–$(OEt)_2$ (paraoxon)	
157	2.8×10^{-4}	5.6×10^{5}	5	$(Et)_2N$–CH_2CH_2–S–P(=O)–$(OEt)_2$ (amiton)	AChE (bovine)
90	1.5×10^{-5}	5.8×10^{6}	5	$(Et)_2N$–CH_2CH_2–S–P(=O)–$(OEt)_2$	BuChE (human)
				Insecticidal carbamates	
346	1×10^{-2}	1.6×10^{4}		CH_3S–C$(CH_3)_2$–CH=N–O–C(=O)–NH–CH_3 (Aldicarb)	AChE (bovine)
>20	$>5 \times 10^{-4}$	2.2×10^{4}		Carbaryl	AChE (bovine)
0.8	5×10^{-5}	1.6×10^{4}		Carbaryl	AChE (housefly)
10.8	3.3×10^{-6}	3.3×10^{6}		Eserine	AChE (bovine)
46.5	1.2×10^{-4}	4.0×10^{5}		^{+}N–$(CH_3)_3$-phenyl-3-O–C(=O)–N–$(CH_3)_2$ (neostigmine)	AChE (electrical)



شكل رقم (١٢-٢): منحنيات تثبيط إنزيـــم الأســيتيل كوليــن أســتيريز ٠

جدول رقم (١٢-٣): مقارنة بين السموم المثبطة عكسياً والمثبطة غيرعكسيا:

السموم المثبطة عكسيا (الغـير مباشـرة :تثبيـط تنافسـى) للإنزيـم (Reversible Inhibition: In direct: competitve)	السموم المثبطة غير عكسيا (المباشرة: تثبيط غير تنافسى) للإنزيم Irreversible Inhibition : Direct :Non competitve)
السـموم جزيئاتـها غـير ممسـتقطبة (depolarized)	سموم جزئياتها مستقطبة (polarized)
تؤدى لتثبيط تنافسى وهنا يتمكمن الانزيـم مـن استعادة نشاطة recovery لضعـف الموائمـة فتقل قيمة k_3	تؤدى لتثبيط غير تنافسى فلا يتمكن الانزيـم مـن استعادة نشاطة مرة أخري aging لكبر الموائمـة فترتفع قيمة k_3
تثبط 50% من النشاط الانزيمى بتركز ١٠ $^{-٤}$-١٠ $^{-٣}$ مول	تثبيط ٥٠% من النشاط الانزيم عند تركيز ١٠ $^{-٦}$ – ١٠ $^{-٤}$مول
جزيئاتها لها اثر باقى قصـير short lasting effect	جزيئاتها لها اثـر بـاقى طويـل long lasting effect
الانسان والقطط أقل حساسية لها من الارنب	الانسان والقطط أكثر حساسيه لها عن الارانب
العضلات الحمراء أكثر حساسية عن البيضاء	العضلات الحمراء أقل حساسية عن البيضاء
تؤدى لشلل إرتخالىflacid paralysis	تؤدى لشلل سبازمي spasmic paralysis
تناهض إنزيم الكولين استيريز	لا تضاد انزيم الكولين استيريز
ينشط فعلها dotypocumarine و يضاد فعلها edrophorym و أيونات الكالسيوم	ينشط فعلها edrophorym و أيونات الكالسيوم
يتشابه المثبط التنافسى مع ماده تفاعل الانزيـم واللذان يتنافسان على مراكزة النشطة فلا تتـأثر السرعه القصوى Vmax بوجوده وعند تواجده تقل السرعه وتزيد قيمة 1/v ويمد الـخط علـى إستقامته يعطي 1/Km جديدة أكبر من 1/Km1 و بنهاية التحليل تكون قيمة Km عالية بـالمثبط عن قيمة Km1 و يتلاقي المنحنيان في نقطـة هي Vmax	حيث إضافة كمية زائدة من مادة التفاعل لا تصـل سرعة التحلل إلي أقصاها و لكن بزيادة المثبط تصل السرعة القصوي للصفر و يتلاقي المنحنيـان فـي نقطتان و ذلك لتأثير المثبط علي التركيب التكوينـي للإنزيم و لا يؤثر علي قيمة Km لتـأثيره علـي السرعة القصوي فيصبح : Vmax = 1/Vmax[1+I/KI] Slope= Km/KVmax =[1+I/KI] فتأثير المثبط هو خفض تركيز الإنزيم : Ki = I/ [Vmax /Vi+1]
1/V, (E+I), E, Km(+I)/Vmax·Ki, Vmax, Km/Vmax, -Km, -Kmi, (1/S)	(1/V), (E+I), Km(1+I), Vmax(1+I)/Ki, E, Km/Vmax, -Km, (1/S)

كينيتيكية(حركية) تثبيط إنزيم الأسيتيل كولين استيريز

ترض العالم Aldridge المعادلة التالية عند تثبيط أنزيم الأسيتيل كولين استيريز مع الوقت:

$$\underset{\text{الأنزيم}}{EOH} + \underset{\text{مثبط فوسفورى}}{P\text{-}x} \xrightarrow{\quad Ki \quad} EP + x\text{-}OH$$

$$- d(EP)/dt = [\ (EP)-d\,(E.)\ ] / dt = d(E) / dt$$

$$-d(E) / dt = Ki(E.)-(EP)(E.)$$

وعندما تكون :

(E) = (E.)- (EP) تنتج المعادلة التالية :

$$(E.) = E + (EP)$$

وبالرجوع للمعادلة الأولى ودمج الحدود شكل رقم (١٢-٣) :

EP = 0 عندما : t = صفر وعليه فإن :

EP = E. عندما : t = t.

$$\ln (E.)/ (EP) = (EP) = Ki\,[I]\,.t$$

ويمكن قلب (convert) المعادلة السابقة لصورة يمكن منها تجريبيا قيـاس قيمة السرعة الإبتدائية .V وكذلك قيمة السرعة V وذلك بـإحلال [V. /V] بدلا من [E. / EP - EP] وهو ما يحدث عندما تكون :

$$E = (EP) - E.\,v.$$

$$Ln\ V./V = Ki\ (I)\,.\,t$$

وهنا يقارب تركيز المثبط (I) قيمة التركيز الأولى للمنشط (I.) والذي أضيف ليكون أكثر كثيرا عن (E.) و بالتالي :

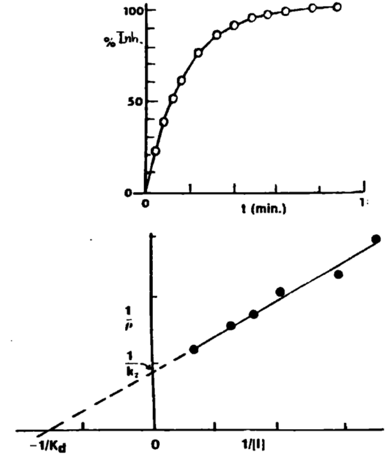
$$[I] = [E.] = [I.]$$

ولطالما أن [I] تبقى ثابتة فإن التفاعل يكون من الدرجة الأولى أساسا مع الأخذ فى الإعتبار قيمة (E) .

ولقياس ثابت معدل التفاعل من الدرجة الأولى عند أى قيمة ثابتة من المثبط [I] فان المعادلة السابقة تكتب بالصورة الخطية التالية :

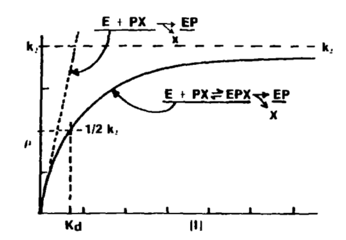
$$\text{Ln } V = -Ki\,[I]\,.t + \text{Ln } V.$$

و بتوقيع قيم Ln V مقابل t نحصل على خط مستقيم ميله $-K[I]$ ويمكن منه تقدير قيمة Ki .



شكل رقم (١٢-٣) : منحنى تثبيط أنزيم الكولين استيريز بمركب الباراثيون

و أى قيمة لتثبيط ٥٠ % من نشاط الإنزيم سوف تقترب مـــن ٤×١٠ -٨ مول وربما يحتمل أن يكون تركيز المثبط و لا يتم تجاهله وهنا فإن التفـــاعل يتبع كينيتيكية من الدرجة الثانية كما فى الشكل التالى رقم(١٢-٤)



شكل رقم (١٢-٤) : كينيتيكية تثبيط من الدرجة الثانية للأنزيم

وتكون قيمة تثبيط ٥٠ % بالمثبطات القوية تقريبا من تركـــيز الإنزيـــم تحتاج لفترة ١٥ دقيقه و التفاعل تنافســـى :تثبيــط تنافســـى (Competitive inhibition) :

$$P = Ln\ V / V.\ t = Ki\ [E]$$

و القيمة : Ln V / V. t تعنى معنى تجريبى كقيمة ل P

ثابت الميل و الأستله (Affinity and Acetylation constant)

للتأثيرات الفراغية للتركيب البنائى الفراغي (Structure configuration) لجزيئ المثبط تأثيره على مدى إحتماليه الإنطباق لجزيئـــى المثبــط علـــى الموقع النشط بالإنزيم وتكون المعقد المرتبط العكسى :

$$EOH + P\text{-}x \underset{\text{ثابت الأتزان المتحكم فى الأرتباط}}{\overset{K_d}{\rightleftharpoons}} Epx \xrightarrow[\text{ثابت معدل الفسفرة}]{} EP$$

ويفترض عدم تكسر (EP) ليعطى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما يمكـن حدوثه فى الدقائق الخمسة الأولى من التفاعل حيث أن عمليه إزالة الفسـفرة (ثابت إزالة الفسفرة K_3) تستغرق وقت أقل من الوقت المستغرق فـــى ثـــابت الفسفرة (K_2) حيث :

$$[E.] = [E] + [EPX] + [EP]$$

فمعدل تكوين (EP) :

$$EP = - d[EP] / dt = K_2 [EPX]$$

فالتغير فى [EPX] يمكن ايجاده من المعادلة المحددة لقيمة Kd مـــن معادلـــة بقاء المادة :

$$Ki = [E] [I] / [EPX] = [E.] - [EPX] - [EP] [I] / [EPX]$$

وبحل المعادلة لقيمة [EPX] :

$$P = Ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

حيث P ثابت معدل من الدرجة الأولى ولها نفس المعنى التجريبى كما بالمعادلة السابقة : P= Ln V/V. t L Ki و المبنية على التخطيط السابق .

ولتوضيح هذه المعادلة مقارنة بمعادلة ميخائيل و منتن وبإحلال P مع v و K_2 مع V و K_d مع . Km و I مع S تظهر المعادلة السابقة ولــــها نفــس تكوين معادلة ميخائيل و منتن ويمكن تحويلها لمماكن خطى .

وعند توقيع قيم P مقابل قيم [I] تظهر مماكنة لما يحدث عند توقيع قيــم V مقابل قيم S وتعطى منحنى قطع زائد قائم (Rectangular hyperbola) :

$$1/P = K_2 / K_d[I] / 1/K_2$$

وبتتبع القاطع $1/K_2$ فإذا كانت قيمة [I] أقــل بكثــير مــن K_d فإنــه بتوقيعها لا تعطى قواطع ولكن يظهر بدورة بنقطة الأصـــل علــى الامتــداد (Extrapolation)

وتعتمد قوة المثبط الفوسفاتى على طريقه الإرتباط و سرعة فسفرة الموقــع النشط و الذى ينعكس بواسطته K_d وk K_2 .

و العلاقة بين K_d و K_2 بالمعادلة السابقة وقيـــم Ki بالمعــادلة يمكــن إظهارها باعتبار أن [I] أكبر أو تساوى kd وبالرجوع للمعادلة :

$$P = Ln [V. / V] / t = K_2 / 1 + K_d/[I]$$

و التى يمكن إختصارها الى :

$$P = K_2/K_1 [I] = K_i [I]$$

و عندما تكون [I] أقل كثيرا من K_d :

$$Ki = K_2/K_d$$

أى أن قوة التثبيط الفوسفاتي تعتمد على كل من قيمتى K_2 و K_d حيــث أن Ki معدل التثبيط الكلى

التثبيط في وجود مادة التفاعل والمثبط العكسي :

$$EOH + Px \longleftrightarrow [EOH\text{-}Px] \longrightarrow EOP + Hx$$

$$EOH + A.Ch \longleftrightarrow [EOH\text{-}A.Ch.] \longrightarrow EOA + Ch.OH$$

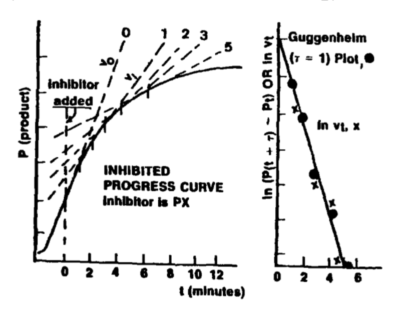
$$EOA \xrightarrow{HOH} EOH + AH$$

وبتطوير المعادلة السابقة : $P = Ln\,[V. / V] / t$

$$K_2 = 1 + K_d/[I] = P = K_2 / 1+(K_d/[I]) (1+ S/ Km)$$

وهى معادلة مماكنة لوصف التثبيط التنافسى النقى.

وللحصول على قيمة P يستخدم منحنى تقدمـــى لمـــادة التفـــاعل حيـــث الخطوط المتكسرة هى ظل ميول منحنى النمو التثبيطى التقدمى حيث يعطـــى السرعات V_1 و V_2 بالنسبة للوقت t_2 و t_1 بعد بدء التثبيط ويمكـــن تفســـير المنحنى بإستخدام (Guggeheim plot) حيث P أقصى تركيز للناتج المتكون فـــى الوقت t . وكما هو متوقع من توقيع المعادلتين السابقتين فإنهما يعطيا نفـــس الميل ولتقدير k_2 k_1 فإن Km يجب وأن تكون معلومة ، شكل رقم (١٢-٥).



شكل رقم (١٢-٥) : منحنى التثبيط التقدمى للمثبط

حركية إنزيم الأسيتيل كولين استيريز (Acetyl Cholinesterse kinetics)

تختلف درجة سمية أفراد السموم الفوسفورية العضوية ونشاطها المناهض للإنزيم بإختلاف تركيبها الكيميائي و البنائي ، فالمركبان التاليان على سبيل المثال يختلفان عن بعضها فى مجموعة ميثيل فقط بالحلقة العطرية بالوضع ميتا حيث تم تقدير الثوابت الخاصة بهما على كائنين مختلفين وهذه الثوابت المقدرة (الجرعة القاتلة للنصف LD_{50}) و ثابت الموائمة (ka) و ثابت الفسفرة (k p) وثابت التثبيط (ki)) وسجلت النتائج و التى لوحظ منها ما يلي :

- تقارب قيمة ثابت الفسفرة بكلا المركبين على كلا الكائنين
- قيمة ثابت التثبيط للمركب على الكائن (أ) عشرة أمثال الكائن (ب) وعليه يمكن أخذ قيمة ثابت التثبيط (K I) كمقياس على درجة التثبيط كما أوصى العالم ألدريدج (Aldridge)
- ميل المركب (k a) لإنزيم الكائن (ب) > من ميل الكائن(أ) رغم تساوى ثابت الفسفرة تقريبا (Kp) لكل منهما أى أن زيادة السمية ترجع أساسا لدرجة الميل وهى الخطوة السابقة لعملية الفسفرة أثناء تكوين معقد الإنزيم والمثبط الفوسفورى حيث إفترض العالم M ain المعادلة التالية :

$$E_{(e)} + I_{(I)} \longleftrightarrow [EI] \longrightarrow EI$$

الأنزيم — المثبط — معقد الأنزيم و مادة تفاعله — أنزيم مثبط

حيث: $e = e. - (r\text{-}q)$

وبفرض حدوث إتزان بين الإنزيم والمثبط فإن معدل التغير فى تركيز الإنزيم المثبط (r) = صفر

$$dc/dt = K_1(e. - r - q)^i - K_{-1}(r) - K_2(r) = c = r$$

$$K_1 = (e - q)^I = K_1(r)(I) - K_2(r) - K_2(r) = r[K_1(I) + K_1K_2]$$

حيث قيمة (k_2) أثناء الفسفرة المباشرة (القوية) تكون صغيرة جدا

أى أن : $K_1 + K > K_2$

$$K_1 = (e - q)^i = r [K_1 (I) + K_1]$$

$$r = K_1 (e. - q)^i / K_1 (Ki) i + K_{-1}$$

وبقسمة البسط و المقام على (K_1) و أحتمالية حالة إتزانهما :

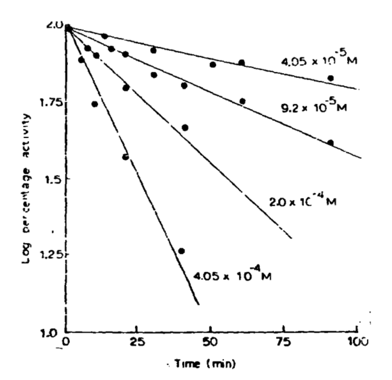
أى معدل تكوين النواتج = معدل التفاعل العكس

$$r = (e. - q)^i + K_1 / K$$

ثابت الاتزان = ثابت الميل = ثابت التحلل $K_a = el / r = (K_{-1}) / K_1$

$$r = (e. - q)^i / i + K_a$$

$$dq/dt = K_2 (r) = K_2 (e - q)^i / i + K a$$



شكل رقم (١٢-٦) : معدل تثبيط الأنزيم بكرات الدم الحمراء لعدة تركيزات من المركب

وعندما يكون تركيز الإنزيم المرتبط (r) >> تركيز الإنزيم الحـــر (e)
فإن قيمة تركيز (r) لا تتغير كثيرا :

$$dq/dt = [K_2(i) / Ka + r]\ (e. - q) = Const.\ (e. - q) = Const.\ dt$$

وبتكامل المعادلة بين الحدين (q_1, q_2) والزمن بين (t_1, t_2)

$$Ln\ [q_2 - e] / [q_1 - e] = Const.\ (t_2 - t_1)$$

إذن قيمة (e.–q) تتناسب و سرعة تفاعل الإنزيم (V) مع مادة تفاعله :

$$(t_1 - t_2)\ ثابت = Ln\ V_2/V_1$$

$$(t_1 - t_2)\ ثابت = Ln\ V_1 - V_2$$

وبالرجوع لمعادلة Main وقسمتها على $2.3\ \Delta log\ V$

$$2.3\ \Delta log\ V = K_2 (i) . \Delta / i\ (K_a)$$

$$I + K_a = K_2 (i) . \Delta / 2.3\ \Delta log\ V$$

وبقسمة المعادلة على $K_2 (i)$

$$\Delta\ t / 2.3\ Log\ V = K_2 (i) . \Delta\ t / 2.3\ \Delta log\ V$$

وهى الصورة النهائية لمعادلة Main ومنها يمكن التفريق بين ثابت الفســــفرة (kp) والميل (ka) لأى مادة سامة .

فإذا حدث تفاعل بين جزيئى السم (المثبط) و جزيئى الإنزيـــم ووصـــل التفاعل لحالة إتزان يعقبها حاله فسفرة فما هى قيمة (k I) التى تحصل عليــها Aldridge

$$2.3\ \Delta log\ V = [\ K_2 (i) / Ka + C\ ]\ t_2 - t_1$$

وعند تساوى سرعة التفاعليين ($V. = V_1$) فإن to=صفر فإن $t_2 = t_1$ و $V_2 = V_1$

وبفرض أن تركيز المثبط صغير جداً عن (Ka) فإن :

$$2.3\ \Delta log\ V / V. \quad + K2 / K\ a\ (i)\ (t)$$

$$Ki = K2\ / Ka$$

$$2.3\ \Delta log\ V / V = Ki\ . t$$

وهى معادلة ألدريدج

العوامل المؤثرة على معدل الفسفرة:

مما سبق يتبين أن جهد التثبيط الكلـــى للفوســفات (Total inhibition) يقاس بواسطة ثابت التثبيط (K i) والناتج عن مدى الموائمـــة (الميــل : Affinity : Ka) و المؤثر بدورة على ثابت الفسفرة (Phosphorylation constant) .

$$EOH + P\text{-}X \underset{}{\overset{Ka}{\longleftrightarrow}} [EOH.Px] \xrightarrow{K2} EOP + Hx$$

$$\longleftarrow K\ i \longrightarrow$$

حيث يبدأ التثبيط بهجوم إليكتروفيلى لذرة الفوسفور على هيدروكســيل حمض السرين بإنزيم الأسيتيل كولين استيريز وعليه فإن الإحتياج لفاعلية أو لمقدرة الإستبدال الإليكترونى الساحب للإلكترونـــات (Electron with drawing) وهو ما يعبر عنه بالتأثير الايجائى (الحثى) السالب (Iductive effect : -I) و الذى يقوم بسحب الكثافة الإليكترونية تجاهه بعيدا عن ذرة الفوســفور بنــواة جزيئى المركب فتزداد إليكتروفيلية ذرة الفوسفور أى الشحنة الموجبة جزئيـــا عليها وهو ما أمكن إثباته فكلما زادت قوه الإليكتروفيلية (الشــحنة الموجبـــة) بإستبدالات ذات طبيعة ساحبة للإليكترونات (I -) وفى وضع معين بالجزيئى كلما زادت حساسية ونجاح الهجوم الاليكتروفيلى لذرة الفوسفور وهو ما عــبر عنه العالميين Aldriage & Davison بحساسية ذرة الفوســفور نفســها لــهجوم مجموعه الهيدروكسيل السالبة بحمض السرين أى حساسية الجزيئى للتحلـــل القلوى والذى أمكن التعبير عنه فيما بعد بثابت هامت (Hammet.s constant : δ) لقياس التأثيرات الإستبداليه للمجموعة الساحبة للاليكترونـــات أى المجموعـــة ذات التأثيرات الاليكترونيه (Electronic effects) خاصة عند ما يتـــم إحلالـــها لمجموعة آروماتية تتصل بذره فوسفور ليكتروفيليه :

$$(C_2H_5)_2P^+(S)\text{-}O\text{-}C_6H_4\text{-}NO_2 + EOH \longrightarrow (C_2H_5)_2P(O)\text{-}OE + H^+$$

$$+ \ ^-O\text{-}C_6H_4\text{-}NO2$$

وعليه فالعوامل التى قيمة معدل ثابت الفسفرة لها (k_2) فى مـــدي القيمـــة المثلى و التى بدورها تزيد صفه الإليكتروفيليـــة لـــذرة الفوســفور للدرجـــة القصوى للإستبدال تؤدى لزيادة التثبيط والمناهضة للإنزيم :

١- الاستبدال بارا نيترو على حلقة الفينيل وعلاقتة بالسمية :

يعد الإستبدال بارانيترو بحلقه الفينيل إستبدال ساحب للاليكترونـــات ا يؤدى لسحب الإليكترونات تجاهه فتزداد درجة حموضة الحلقة هـــذا عـــلاوة على عامل الرنين بالحلقة فى نفس الوقت تـــزداد درجـــة إليكتروفيليـــة ذرة الفوسفور فتتيح الهجوم الإليكـــتروفيلى لـــذرة الفوســفور علـــى مجموعـــة هيدروكسيل حمض السرين بـــالإنزيم فيتفســفر (Pphosphorylated enzyme) فإدخال حلقه الفينيل نفسها بالمركب تزيد من درجة حموضة المركب و بالتالى درجة سميته ولكن يجب الأخذ فى الإعتبار بأنه لا تزيد درجة حموضة الحلقة عن حد معين حتى لا يؤدى ذلك لكسرها و إنهيار المركب (Degradation) فى نفس الوقت فان زيادة حموضة المركب ككل تؤدى لزيادة إليكتروفيليـــة ذرة الفوسفور فتزداد درجة مناهضة الجزيئى السام للإنزيم (Anti cholinesterase)

٢- مكان وضع المجموعة الساحبة وعلاقتها بالسمية :

لمكان أو وضع المجموعة الساحبة للالكترونات تـــأثيره علـــى معـــدل الفسفرة و بالتالى على زيادة درجة سمية المركب :

فالوضع بارا : أقوى من الوضع ميتا والوضع ميتا أقـــوى بـــدورة مـــن الوضع أورثو:

الوضع أورثو > الوضع ميتا > الوضع بارا

أتجاه انخفاض التأثير الحثى (I-) نتيجة تغيير وضع المجموعة الساحبة على الحلقة

←

حيث يشير السهم إلى إتجاه انخفاض التأثير الحثى وهو نفســـه إتجـــاه إنخفاض السحب الإليكترونى (الإليكتروفيليه) حول ذرة الفوسفور وهو مـــا يعنى إتجاه إنخفاض الهجوم الأليكتروفيللى لنواة المركب على الأنزيم وهـــو فى نفس الوقت أتجاه انخفاض المناهضة للإنزيـــم (الفاعليـــة البيولوجيـــة : السمية) .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد الإلمام بـترتيب المجـاميع المختلفـة الساحبة للإليكترونات تنازليا كما يلى :

$=S < RC= < N= < R_2C= < RN- < CO < RN= < (R)_2N < NO2 < R_3N$

$I < Br < Cl < F < RO(R_2)N$

$CH_3 < NH_2 < OH < F$

$RS < RO < O$

$SH < OH < S < O$

$CH_3 < C_2H_5 < CH(CH_3)_2\ CH_3O$

٣- التنشيط الكيميائى لذرة الفوسفور (Chemical activation) :

يعد التنشيط الكيميائى هو الصفة الأكثر أهمية لتقدير النشاط المنـاهض للإنزيم لأى نواة إستر فوسفورى وهو ما يقاس بكثافة توزيع الشحنة الموجبـة على ذرة الفوسفور (Formal charge) والذرات المجاورة لـهـا بثـابت هـامت (Hammett.s costant : δ) حيث تزداد قيمتة فتزداد قوة التثبيط و بعلاقة خطيه .

فمركب الباراثيون (إستر فوسفو ثيونات) ضعيف المناهضة للإنزيـم ولكن بتحوله للمماكن باراكسون (Paraoxon) : أستر فوسفو ثيـولات (Phospho thiol ester) تزداد قوة مناهضتة لزيادة الشحنة الموجبة على ذرة الفوسـفور و إرتفاع قيمة ثابت هامت .

و فى نفس الوقت نجد أن حسابات المدار الجزيئى (Molecular orbital) تشير للشحنة الموجبة و الملازمة لذرة الفوسفور فى الباراكسون إلى سـرعة تحللة عن الباراثيون وهذا التوافق بين كثافة الشحنة وقوة التثبيط و التى تتفـق وآلية التثبيط النيوكليوفيلي (هيدوركسيل حمض السرين بـالإنزيم) بـالموقع النشط بسطح الإنزيم المهاجم بذرة الفوسفور الإليكيروفيليه .

وعلية فأرتباط جزيئى السم بمجموعات من شـأنها أن تـؤدى لصفـات إليكتروفيلية قوية مما يجعلها أكثر حساسة لهجوم نيوكليوفيلى فيصبح الجزيئى أقوى فى التثبيط وهو ما ينسجم ويتماشى مع العلاقة الملاحظة بيـن النشـاط المناهض للإنزيم وثابت هامت للأستبدال فى الحلقة العطرية وهو ما توضحـه النتائج فى الجدول التالى رقم (١٢-٤) وعليـة فالإسـتر ذو قيمـة (Super

Delocalizability : Spn) يكون أكثر مناهضة للانزيم لإرتباطه القوى به وذلك لإرتباط قيمة (Spn) مع التحلل المائى القلوى

جدول رقم(١٢-٤): قيم التثبيط وثابت هامت لمجموعة من الإستبدالات بحلقة الفينيل بمركب داى ايثيل فوسفات على الإنزيم:

لو I_{50}/١	ثابت هامت	المركب	لو I_{50}/١	ثابت هامت	المركب
٧,٣٠	٠,٧١	ميتا -نيترو	٧,٥٩	٠,٧٨	بارا-نيترو
٧,١٢	٠,٦١	ميتا-(SFS)	٦.٦٠	٠,٧٣	بارا- SO_2-CH_3
٣,٨٩	٠,١٢	ميتا إيثوكسى	٦,٨٩	٠,٦٣	بارا-سيانو
٦,٠٥	-٠,١٢	ميتا-ترت بيوتاين	٤,٥٢	٠,٢٣	بارا-كلورو
٦,٤٠	-٠,٢١	ميتا-تراى ميثيل امين	٤,٤٨	-٠,٠٥	بارا-ميركابتو
			٤,٠	-٠,٢٠	بارا-ترت بيوتاين

$(C_2H_5)_2P^+(O)$-S ⟨O⟩NO2
(Paraoxon) باراكسون

$(C_2H_5)_2P^+(S)$-O ⟨O⟩NO2
(Parathion) باراثيون

إتجاة زيادة ثابت هامت (δ) أتجاة زيادة الصفات الإليكتروفيليه أتجاة زيادة قوة المناهضة للأنزيم ◄

إتجاه زيادة درجة الثبات الكيميائي

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة بإحدى أفراد مجموعة السيكلودايانات السامة مثل مركب الألدرين (Aldrin) ثم المعاملة بأفراد مختلفة من السموم الفوسفورية العضوية أدى لتأثير متداخل مضاد (Antagonistic interaction) وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (١٢-٥)

جدول رقم (١٢-٥) تأثير جرعة مفردة من الألدرين (١٦ مللج / كج) على السمية الحادة للسموم الفوسفورية العضوية

المركب (ملليج /كجم)	% للموت	
	الكونترول	المعاملة المسبقة بالألدرين
باراثيون (٢٢)	٣٥	صفر
باركسون (٤٠)	١٠٠	٤٤,٤
جوثاثيون (١٥)	٨٤,٦	١٥,٤
TEPP (١٠)	٩٥	صفر
DFP (٥٠)	٦٦,٦	١٠
EPN (٧٥)	٥٠	صفر
TOCP (٢٠٠٠)	٦٠	٢٠
OMPA (٢٥)	٦٠	٧٠

وهو أيضا ما تم ايضاحه بالجدول التالى رقم (١٢-٦) و لكن لتأثير هـــذه المعامله خارج الجسم (In - vitro) على بلازما الدم ،.

جدول رقم (١٢-٦) : تأثير المعاملة بالالدرين على الإرتباط فى البلازما خارج الجسم وخفض سمية الباراكسون :

المعاملة	باراكسـون (٥. ميكرو جـــرام/ ملل بلازما)	% للباركسون المرتبط	% للباراكسون الحر	% للكولين استيريز المثبط
الكونترول	١٠٦	٨٦,٢ ±٤,٣	١٣,٩ ±٤,٣	٨٤,٢ ±٥,٨
المعاملة بالألدرين	١٠٦	٩٩,٤ ±٠,١	٠,٦ ±١,٠	٤٠,٢ ± ٣,٤

ولقد أدت النتائج السابقة إلى دراسة وتجريب أكثر من مركب كلورينـــى أخر مثل مركب الـــددت (DDT) و الديلدريـــن (Dieldrin) و الكلـــوردان (Chlorodan)على سمية الباراكسون (المشتق التأكسدى الأكسيجينى لمركـــب

البـــاراثيون (فوســـفوثيونات) و التـــى أدت لانخفـــاض مســـتوى الســـميه بالباراكسون وذلك لانخفاض التثبيط الانزيمى جدول رقم (١٣-٧) :

جدول رقم (١٢-٧) : العلاقة بين الإرتباط بالبلازما (خارج الجسم) وسمية المشتق الأكسيجينى باراكسون فى الفئران الصغيرة المعاملة مسبقا بأى من المبيدات الكلورونية التاليه :

المركب (مللج / كج)	% للموت للباراكسون (٢مللج /كج)	% الحر للباراكســـون فى البلازما
كونترول	٦٠	١,٩±١٧,٣
ددت (٧٥)	٤٠	٤.٩±٧,٤
دبلدرين (١٦)	٢٠	٠,١±٠,٧
كلورودان (١٥٠)	١٥	٠,١±٠,٤

٤- طول وتفرع سلسلة الألكيل و علاقتها بالسمية :

المركبات ذات سلسلة الألكيل القصيرة الغير متفرعة تكـــــون أكـــثر مناهضة للإنزيم عن السلسلة الطويلة أو المتفرعة والمماثلة لها فى نفس عـدد ذرات الكربون إلا أنها فى نفس الوقت تكون أكثر ثبات :

$(C_2H_5)_2P(O)O\text{-}A.Ch.E$ > $(CH_3)CHO\,P(O)O_A.Ch.E$ > $(CH_3)_2P(O)O_A.Ch.E.$

ذو قوه مناهضة متوسطة وترجع لثبات أيون الكربونيم (Carbonium ion)

أقوى التركيبات البنائيه مناهضة لأنزيم جلوتاميك -كب- ترانسفريز المزيل لمجموعة الألكيل

أتجاة زيادة قوة المناهضة لأنزيم الكولين استيريز ←

ومن التخطيط السابق يلاحظ أن إتجاه نقص طول السلسلة هو نفسه إتجاه سحب الإليكترونات عن ذرة الفوسفور هو نفسه إتجاه زيادة المناهضة للإنزيم .

٥- نوعية الإستر الفوسفورى و علاقتة بالسمية :

فالإستر الفوسفاتى (Phosphate ester) أكثر تنشيطا ومناهضة من الإستر الفوسفونى (Phosphonic ester) و الأخير بدورة أكثر مناهضة من الإستر الفوسفينى (Phosphinic ester) :

$$(RO)_2P(O)O_x > (RO)_2P(O)_x > (RO)RP(O)_x > (R)_2P(O)_x$$

إستر فوسفاتى (Phosphate ester)	إستر فوسفورى	إستر فوسفونى (Phosphonic ester)	إستر فوسفينى (Phosphinic ester)

٦-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية:كبريت الميركابتو (M ercapto sulphur) :

تؤدى أكسدة ذرة كبريت السلسلة الجانبية إلى تحول المركب للمشتق التأكسدى الأول: سلفوكسيد (Sulfoxide) الأكثر سمية والأقل ثباتا عن المركب الأصلى وبزيادة درجة الأكسدة يتكون المشتق التأكسدى الثانى سلفون (Sulfone) الأكثر من سابقه سمية وأقل ثباتا منه .

حيث تعزى الفاعلية البيولوجية :السميه : المناهضه للأنزيم بزيادة درجة الأكسدة إلى تأثير الرابطة (-S-) و تحولها إلى [-S(O)-] ثم إلى[-S(O)O-] على الترتيب وقدرتها على سحب الإليكترونات بعيداً عن ذرة الفوسفور .

٨- التشابه الهندسى وأثرة على معدل الفسفرة والسمية:

تتفاوت درجة الفاعلية البيولوجية (درجة السمية و المناهضة للإنزيم) بإختلاف نوعية التشابه الهندسى الموجود بالمركب :

فالمشابه مضاهى (Cis) مفينفوس (cis- mevinphos) أكثر مناهضة وسـمية للإنزيم عن المشابه مخالف (Trans) مفينفوس حيث تبلغ قوة تثبيطه الإنزيمـى ٢٠ ضعف سمية المشابه مخالف .

وبالرجوع للتركيب الفراغي للجزيئى بكلتا المتشابهين نجد أن المسـافة بين الموقعين الموجب والسالب بالمشابه مضاهى هى ٤,٥-٤,٩ أنجسـترو م وهى أكثر تماثلا بالنسبة للمسافة بين الموقعين الإستراتى و الأنيونى بـالإنزيم فى حين هذه المسافة بالمشابة مخالف (Trans) تبلغ ٢.٢-٢,٤ أنجستروم

$(CH_3)_2P(O)O$ / H — C=C — CH_3 / $COOCH_3$

مضاهى مفينفوس

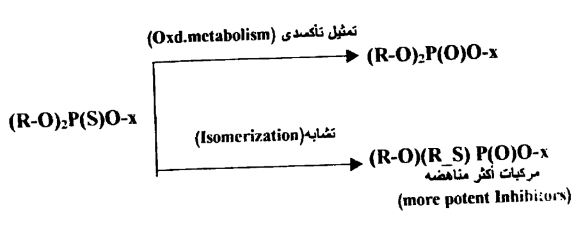
(cis- mevinphos)

$(CH_3)_2P(O)O$ / $COOCH_3$ — C=C — CH_3 / H

مخالف مفينفوس

(trans- mevinphos)

كذلك تؤدى عملية الأكسـدة الخفيفـة إلـى حـدوث عمليـة تشـابة (Isomerization) للمشتق ثيونو فوسفات (Thiono phosphate) ذو الرابطـة ذات الصفات الإليكترونية العالية و الأقوى فى درجة مناهضتها للإنزيم :



٩- الأكسدة (Oxidation)

تؤدى أيضا عمليات التمثيل لتكوين مشتقات أكسيجينية أخرى (Oxygen derivatives) و التى تؤدى لخفض صفات الإليكتروفيليه لذرة الفوسفور فتضعف فاعلية المركب كمناهض للإنزيم وإفتقار الهجوم الإليكتروفيلى لذرة الفوسفور .

فبعد نزع مجموعه الميثيل المرتبطة بذرة الأكسيجين (De methylation) تنخفض فاعلية المركب بحوالى ٦٦٥٠٠٠ مرة عن المركب الأصلى أى تنتهى مناهضتة للإنزيم تقريبا (Abolish Anti cholinesterase) كذلك الحال مع مركب الأميتون (Amiton) عند إزالة الألكيل المعلق بذرة الأكسيجين إنخفضت سميته إلى ١/١٧٩ عن سمية الأميتون ويرجع ذلك لتحول المركب للشكل الفراغى الحلقى الغير ملائم للإنطباق على سطح الأنزيم :

$$(CH_3O)_2P(O)S\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}NHCH_3 \xrightarrow[\text{O- De methylation}]{\text{إزالة الميثيل المعلق على الأكسيجين}}$$

Dimethoxon

$$O^-(CH_3O)P(O)S\text{-}CH_2\text{-}CO\text{-}NHCH_3$$

De methyl Dimethoxon

$$(C_2H_5O)_2P(O)S\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}NHC_2H_5 \xrightarrow[\text{O- De methylation}]{\text{إزالة الميثيل المعلق على الأكسيجين}}$$

اميتون (Amiton)

$_2H_5O$ — P(=O) — O^- , S ; O^- — C_2H_5N ; S — CH_2 ; C_2H_5N — CH_2 — CH_2

De methyl Amiton

١٠- التأثير الفراغى (Steric effect : Es) وعلاقته بالسمية :

تعد معايير التنشيط (Reactivity paramcters) غير كافيه بمفردها للإمداد بحسابات دقيقه عن النشاط المناهض للإنزيم حيث وجد أن للتأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط و مناهضة الإنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى لبنائية جزيئى المركب أثر كبير على تثبيط الأنزيم حيث الإرتباط القوى بين التأثير الفراغى للجزيئ وفاعليته و بإستخدام تحليل الإنحدار لبيانات الجدول رقم (١٢-٨) والموضح بالشكل رقم (١٢-٧) :

r s n

لو ١/I50 = ٣,٤٥ δ +٦,٣٠٩ حيث: ٦ ٠,٥٠٧ ٠,٩٥٤ لسلسلة إستبدالات بالوضع بارا

لو ١/I50 = ١,٥٥٧ δ +٥,٨٠٦ : ٥ ١,٣٨٣ ٠,٤٧٩ لسلسلة إستبدالات بالوضع ميتا

ويتضمن ثابت التأثير الفراغى (π) بكلتا المعادلتين تظهر معنوية ضعيفة لتتبع نشاط هذه المركبات على الإستبدال فى الوضع بارا الأقوي مع δ عن ميتا ، لذا يجب أخذها فى الإعتبار عند حساب نشاط مشتقات الإستبدال ميتا (حيث x = المشتق ميتا و δ = صفر للمشتق بارا) :

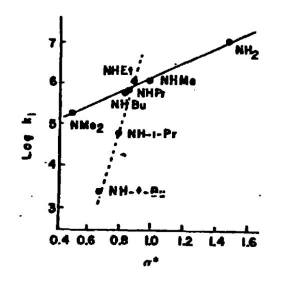
لو ١/I50 = -١,٠٦ Es +٢,١٩ δ P- ٤,٤٠ x ٥٧٧

١٢: ٠,٢٨٥ ٠,٢٨٥ لسلسلة أستبدالات بالوضع ميتا

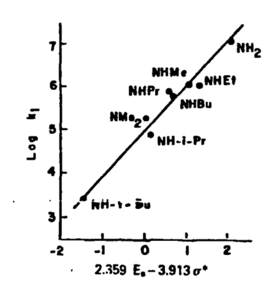
حيث تم الحصول على إرتباط قوى معنوى مع قيم (δ P-) أكثر من (δ) للإستبدال بارا وهذا متوقع طالما أن هذه المشتقات إسترات لفينولات مستبدله ولهذا يؤخذ فى الاعتبار معيار ثابت التأثير الفراغى (Es) ومن المحتمل أيضا حجم المتشابهات ميتا إلى بارا بمعادلة واحدة لإعطاء أحسن النتائج .

ويمكن لثابت تافت (Taft ,s constant : δ*) للإستبدالات القطبية إعطاء إرتباط ردىء بينما كان الارتباط القوى المتحصل عليه من (Es) و من هنا

نجد أن معدل التثبيط (المناهضة) يعتمد علـــى كـلا مــن (Es) و δ*
وبأستخدامهما نحصل على أرتباط قوى .
وعليه فالبنسبة لجزيئى المركب التالى ($(RO)_2P(O)x$) نجد أنه يجب وأن تكون مجاميع الكوكسى (RO) صغيرة مثـــل مجــاميع الميثوكســى أو الإيثوكسى فزيادة طولها عن ذلك يؤدى لخفض التثبيط نتيجة إنخفاض التـأثير الفراغى (Es) فزيادة طولها فيؤدى لإنفراد إلكترونات من المجموعة (RO) تؤدى لعدم ثبات الإنزيم المفسفر .



توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها عدا للمركبين أيزو بروبيل و ترت- بيوتيل الأقل مناهضة للإنزيم عما في حالة أستخدام δ*



توضح العلاقة الخطية المتحصل عليها أن إنخفاض النشاط المناهض للأيزو بروبيل و ترت- بيوتيل ترجع إلي التداخل الفراغي (Steric interference)

شكل رقم (٧-١٢): العلاقة بين لوغاريتم ثابت التثبيط و ثابت تافت

١١- قوى الإرتباط الأيونية :

لقوى الإرتباط الأيونية خاصة عند تفـــاعل مركبـــات الأكســـيم(Oxime) النيوكليوفيليه و التى تسارع على إستعادة نشاط الإنزيم المفسفر (المثبط) مـــرة أخرى (Recovery) حيث يهاجم جزيئى الأكسيم جزيئى الإنزيم المفســـفر مـــن الجانب الإستراتى المفسفر فيرتبط جزيئى الأكسيم بالمثبط الفوسفورى ويـــترك جزيئى الإنزيم حر مرة أخرى وهو ما سيأتى توضيحه بعد .

$$\text{F-H....F-H} \qquad \text{H-OH....}\overset{\text{H}}{\overset{|}{\text{O}}}\text{-H} \qquad \text{:}\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{N}}}\text{-H...:}\underset{\text{H}}{\overset{\text{H}}{\text{N}}}\text{-H}$$

فى حين قوى الإرتباط الهيدروجينية فهى قوى تجـــاذب خاصـــة بيـــن جزيئات قطبية بها ذرات هيدروجين فقيرة فى الكثافة الإليكترونيه ومرتبطـــة تساهميا مع ذرات صغيرة الحجم عالية السالبية (الأكسيجين والنيـــتروجين و الهالوجين) حيث يتصرف الهيدروجين كما لو كان يحمل شحنة موجبة بيـــن ذرات سالبة فى جزيئات أخرى وهذا الإرتباط يمهد ليشمل عدد كبـــير مـــن الجزيئات وترتفع درجة غليان المركبات المحتوية على الرابطة الهيدروجينيـــه بالمقارنة بمركبات أخرى لها نفس الوزن الجزيئى ولكن تفتقد وجود الرابطـــة الهيدروجينيه :

$$(CH_3)_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2\text{-}CH_3 \;\rangle\; (CH_3)_2\text{-}CH\text{-}COOH \;\rangle\; (CH_3)_2\text{-}CH\text{-}CHO \;\rangle\; (CH_3)_2\text{-}CH_2\text{-}CH_2OH$$

غير مستقطب	رابطه ذات قطبية منخفضة	رابطه ذات قطبية عالية	رابطه هيدروجينيه

الإستعادة التلقائية والإستعادة بالمنشطات

(Spontaneous recovery & Activators regeneration)

إن قوة التثبيط و بالتالى سمية جزيئات السموم الفوسفورية العضوية وكذلك السموم الكرباماتية العضوية تعتمد على ثبات المعقد الوسطى (Acyl enzyme intermediate: inter mediated complex) ومعدل تكوينه مع الأخذ فى الإعتبار أن جزيئات الإنزيم المفسفر تميل لأن تكون أكثر ثباتا عن مثيلتها المكربمة و التى تعتمد بكليهما على طبيعة المجاميع المتصلة بالفوسفات وعلى نوع الأنزيم .

فقترة نصف حياه الانزيم المفسفر(داى ميثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٢ ساعه و بالأرانب ٧٢ ساعه

وفترة نصف حياه الانزيم المفسفر(داى إيثيل فوسفوريك كولين استيريز) بكرات الدم الحمراء للفئران ٥ ساعه وبسيرم الإنسان ٣٠ يوم

وفترة نصف حياه الانزيم مونو أو داى كلورايثيل فوسفوريل بيوتريل كولين استيريز بسيرم الفئران ٢٠ دقيقه و بسيرم الإنسان ٣٠ يوم

وتعتمد درجة الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم على تركيز أس أيون الهيدروجين حيث تأين المجاميع ذات ثابت التأين (pK) هى ٦,٩ و ٩,٨ كما يتضح فيما يلى :

$$(RO)_2P(O)O\text{-}E \xrightarrow[\text{(Spontaneous recovery)}]{\text{أستعادة تلقائيه(تحليل مائى)}} (RO)_2P(O)O^- + H^+ + EOH$$

$$(RO)_2P(O)O\text{-}E \xrightarrow[\text{(Dealkylation) عملية أزالة الألكيل}]{\text{(Aging) فشل الاستعادة}} O(RO)P(O)OE + H^+ + R\text{-}OH$$

وتعتمد الإستعادة التلقائية للإنزيم من فشلها (aging) على الوقت المستغرق الذى يظل فيه الإنزيم مفسفر حيث يدخل الجزيئى فى تفاعلين محتملين :

أ- تفاعل إستعادة نشاطه مرة أخرى (تفاعل تحلل مائى)
ب- تفاعل فقد لإحدى أو لإثنين من مجاميع الألكيل وهنا يفشل الإنزيم في إستعادة نشاطه مرة أخرى حيث المركب المنزوع منه إحدي مجاميع الألكيل أقوى تثبيطا عن المركب المنزوع منه المجموعتين .

ويتوقف معدل الفشل فى الاستعادة على :

أ- نوعى مجاميع الألكيل

ب- نوع الإنزيم فتبلغ فى حاله مركب : داى أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤,٦ ساعة وفي حالة مركب :داى ايثيل فورسفويل استيريز بكرات دم الإنسان الحمراء ٤١ ساعة

ج- يزيد نسبة معدل الفشل بزيادة مستوى أس أيـون الـهيدروجين (p H) المتحكم فى المجاميع المتأينه ذات قيم التأين (pk) ٦,٤

ء- يزيد معدل الفشل بزيادة درجة الحرارة فبأرتفاعها من ٣ مْ - ٢٥ مْ يزداد معدل التأين عشرة مرات .

الباب الثالث عشر

التنشيط و إستعادة نشاط الأنزيم بالمنشطات

التنشيط وإستعادة نشاط الإنزيم بالمنشطات

(Reactivation & Reactivators)

سبق وأن تكلمنا عن كيفية إستعادة الإنزيم المفسفر أو المكربم لنشـــاطه مرة أخرى بدون منشطات فى وسط التفاعل كذلك عرفنا أن جزيئات السـموم و الملوثات الفوسفاتية ذات ثابت معدل إزالـــة الفســفرة (Dephosphorylation constant) بطيىء نوعا ما ، فبمجرد خروج المجموعة التاركة مـــن جزيئـــى المركب فإن معدل الإستعادة يتوقف على طبيعة الجزيئى والأنزيم نفسه :

ففى حاله أنزيم الأسيتيل كولين استيريز بكرات دم الآرانب / ٣٧ ° م فإن مركب :

- داى ميثيل فوسفات يترك الأنزيم حر بعد فتره نصف حيـــاه (Half life : $t_{0.5}$) قدرها ٨٠ دقيقة .
- فى حين حاله داى إيثيل فوسفات يــترك الأنزيـــم حـــر بعـد فـــترة نصف حياه (Half life : $t_{0.5}$) قدرها ٥٠٠ دقيقة .
- داى أيسو بروبيل فلا يترك الإنزيم ويظل مثبط له
- داى ميثيل فوسفات فتترك سطح الإنزيم بعد ٢٠٠ ساعة

بإستخدام المواد المنشطة أمكن بكثير من الحالات إسراع خطـــوة إزالـــة الفسفرة التى يمثلها ثابت معدل التفاعل (K_3) خارج الجسم وهى ذات طبـيعة علاجية فى حالات التسمم خاصة ما إذا كان جزيئى المثبط غير مباشر حيــث يثبط ٥٠% من النشاط الإنزيمى عند تركيز ١٠ $^{-٣}$ – ١٠ $^{-٤}$ مول وهـــو مـــا يشير لحدوث التفاعل فى إتجاه عكسى (Reversible) لحدوث تثبيــط تنافســـى (Competitive inhibition) وهنا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت الفســـفرة (K_3) صغيرة جداً فلا يتمكن معها جزيئى السم من تثبت نفسه جيـــداً أمـــا إذا كان المثبط قوى (مباشر) وذو أثر متبقى طويل كغالبية السموم الفوســـفورية العضوية وقله من السموم الكرباماتية العضوية حيث يثبط ٥٠% من النشـــاط الإنزيمى عند تركيز جزيئى ١٠ $^{-٦}$ – ١٠ $^{-٤}$ فان التفاعل يصبح غير عكســـى

(Irreversible) لحدوث تثبيط غير تنافسى (Non competitive inhibition) وهنـــا تكون الفترة التى يستغرقها معدل ثابت تفاعل إزالة الفسـفرة (K_3) طويلـــة وخلالها يتمكن جزيئى الإنزيم من تثبيت نفسه جيداً على سطح الإنزيـــم ولا يتمكن من إستعادة نشاطه سريعاً مما يؤدى لحدوث فشل (Aging) فى إسـتعادة نشاطه مرة أخرى فيظل جزيئى المركب السام عالق بسطح جزيئى الإنزيم .

والمواد المنشطة ذات طبيعة نيوكليوفيلية (Nucleophilic) تمكنها من الهجوم التنافسى على ذرة الفوسفور فتستبدل أكسيجين مجموعة الهيدروكسيل لحمض السيرين بسطح الإنزيم فيترك حر وترتبط مع ذرة الفسفور ويمكن وصفـــها ببساطة على كونها مجموعة (R-H) حيث تتصل ذرة الـــهيدروجين بـــالمركز النيوكليوفيللى (O) وكلما كان جزيئى المنشط فى صورة مجموعة أمونيـــوم رباعية تتصل بالمركز الأنيونى كلما كان أفضل فى القيام بوظيفته :

$$R\text{-}CO\text{-}NHOH \longleftrightarrow R\text{-}CO\text{-}NHO^- + H^+$$

$$R\text{-}CH{=}NOH \longleftrightarrow R\text{-}CH{=}NO^- + H^+$$

وتعتمد فاعلية جزيئى المنشط على :

أ- نوع المنشط فجزيئى المنشط (2-Paralidoxime : 2- PAM) أقـوى ٣٠٠٠٠٠ مره قدر جزيئى المنشط (3-Paralidoxime : 3- PAM) وتبلغ قوة الأخيره ضعف المنشط (4-Paralidoxime : 4- PAM)

2-PAM: pyridinium ring, N^+–CH_3, CH=NOH (position 2)
3-PAM: pyridinium ring, N^+–CH_3, CH=NOH (position 3)
4-PAM: pyridinium ring, N^+–CH_3, CH=NOH (position 4)

TMB 4: two pyridinium rings each with CH=NOH, linked N^+—$(CH_2)_3$—N^+

MINA: $CH_3C{=}O$ | $CH{=}NOH$

كذلك فمركب (TMP4) يعد أقوى منشط فتبلغ قوته ٢٢ مرة قــدر(2-PAM) مع الإنزيم المفسفر داى ايثيل فوسفوريل أسيتيل كولين لوجود القنطرة الداخلية المحتوية على ثلاث مجاميع ميثيلين لكنه غير آمن .

كذلك تعد الأوكسيمات أكثر فاعلية عن الهيدروكسامات . وقد تدخل ذرات أو مجاميع مختلفة على ذرة النيتروجين فى مركب(2-PAM): فتــــؤدى لعــدة مماكنات هى :

٢-بار اليدو أكسيم أيوديد (2-Paralidoxime iodide: 2- PAM iodide)

٢-بار اليدو أكسيم كلوريد (2-Paralidoxime chloride: 2- PAM chloride)

٢-بار اليدو أكسيمسلفون (2-Paralidoxime sulfone: 2- PAM sulfone)

داي أسيتيل مونوأكسيم (DiAcetyl Monoxime :DAM)

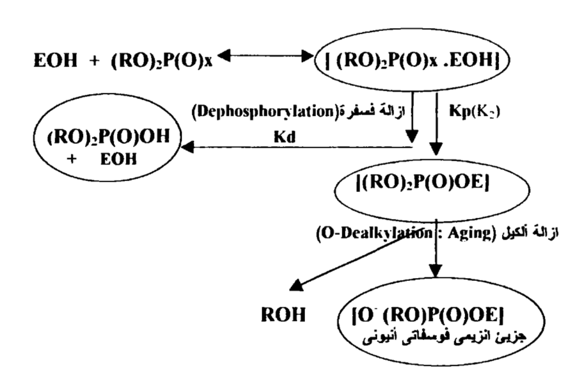
مونو نيتروز أسيتون (Mono Nitrose Acetone : MINA)

ب- نوع المركب المثبط : فجزيئى مركب داى أيزوبروبيل فوسفوريل كولين استيريز (D.I.P.Ch.E.) أكثر المركبات المثبطة صعوبة فى تنشيطة .

وتتنافس هذه المنشطات أولا مع جزئيات المركب السام التى مازالت حرة ولم ترتبط بسطح الإنزيم فتمنع بذلك إستمرارية زيادة نســبة جزيئاتــه مــن الإرتباط ثم تتنافس بعد ذلك باقى جزيئاته على الإرتباط بجزيئات السم العالقـة والمثبتة على سطح الأنزيم محاولة تحرير وتخليص جزيئى الإنزيم منها عــن طريق قوة النيوكليوفيليه لها بذرة الأكسيجين المتصلة بالنيتروجين و بالتــالى يحتوى جزيئى السم وتغير حوالى ٨٠% من النشاط الإنزيمى المثبط فى أقــل من دقيقه . ويلاحظ أن زيادة تركيزها عن ١٠ ^{-٥} مول يؤدى الزائد عـــن ذلك إلى تثبيط الإنزيم ومن هنا وجب الحذر عند علاج حالات التسمم بها .

وعدم شفاء الإنزيم حتى بعد استخدام المنشطات لحــدوث فشــل (Aging) لحدوث تطوير تحويلى للإنزيم المثبط وتكوين شكل لا يمكن تنشيطة وهو مـــا يرجع لحدوث الفسفرة لحلقة الإيمدازول القاعدية بالحمض الأمينى هســـتدين بسطح الإنزيم ثم يهاجر باقى شق جزيئى السم لمجموعة هيدروكسيل حمض

السرين بالمركز الإستراتى بالإنزيم ليكون صورة ثابتة لا تتحلل ولكن حديثـا يميل التفسير إلى أن مجموعة هيدروكسيل حمض السرين المفسفر بجزيئـى السم تزال منه مجموعة ألكيل أو تمثل ويكون الجزيئى الفوسـفاتى الأنيونـى الناتج ، شكل رقم (١٣-١) غير حساس للمنشط النيوكليوفيلـى أى يتحـول لصورة خاملة بالنسبة لجزيئى المنشط لا تسترجع (Not recovered) .



شكل رقم (١٣-١) : مسار تكوين المشتق الفوسفاتى الأنيونى الغير حساس للمنشط

حيث يعتمد ثابت معدل إزالة الفسفرة (k_2) أى ثابت التثبيط على:

- الأنزيم
- المثبط

وليس على المجموعة التاركة حيث تزال قبـل هـذه الخطـوة : أى الخطوة ذات الثابت (K_2) وعليه فان :

ثابت معدل التثبيط $(Ki) = Ka / K_2$

أى جهد التثبيط والمقاس بواسطته الثابت (k_3) يكون نتيجة الموائمة العاليـــه (ka) و الفسفرة (Kp) .

$$-CO-NH-CH(CH_2-O-P(=O)(OR)_2)-CO- \rightleftharpoons -CO-NH-CH(CH_2-O^{\ominus})-CO-$$

إعادة التنشيط والأستلة
Reactivation and re-acylation by PAM

Primary step: الخطوة الأولية

$$-CO-NH-CH(H_2C-O-P(=O)(OR)_2)-CO- \rightleftharpoons -CO-NH-CH(CH_2-O^{\ominus})-CO-$$

Secondary step: الخطوة الثانوية

إعادة التنشيط كإزالة في الوضع بيتا
Reactivation as β-elimination

شكل رقم (١٣-٢) :إعادة تنشيط الإنزيم بالهيدروكسيل أمين

وطالما أن عملية الهجوم النيوكليوفيلى للمنشطات على ذرة الفوسفور لإحتوائها وتخليص الإنزيم من المثبط يتقدم التنافر الموجود نتيجة تماثل الشحنات وعليه فمعدل الفشل بجزيئى السم الفوسفاتى يعتمد بالدرجة الأولى على :

أ- مجموعات الألكيل المعلقة بذرة الفوسفور بنواة الفوسفات

ب- نوع الإنزيم المثبط : فجزئيات السموم الفوسفاتية تعط فشل ثابت (Instant aging) لإنزيم الأسيتيل كولين فى بوفين كرات دم البقر المثبطة بغازات الأعصاب كالسارين (Pinacolyl m. phosphoryl floridc : Sarine) ففترة نصف حياه فشله هى ٢,٣ دقيقه /٣٧ مْ

$$(CH_3)_2N-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{C_2H_5O}{|}}{P}}-CN \qquad (CH_3)_2CHO-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{P}}-F \qquad (CH_3)_3C-\overset{\overset{CH_3}{|}}{CH}-O-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{CH_3}{|}}{P}}-F$$

Tabun (GA)   Sarin (GB)   Soman (GD)

وبناء على ذلك أجريت محاولات تعكس السمية فى الفقاريات متضمنة قاعدتين مختلفتين هما :

أ- إبطال و معادلة (Counter act) الزيادة من الأسيتيل كولين بواسطة أى عقار أو دواء مقاوم (Antagonist) *كالأتروبين لإستعادة نشاط الأنزيم .*

ب- إستعادة نشاط وفاعلية الإنزيم بواسطة (2-PAM) (ولا توجد طريقه فعالة للحشرات فالضرر يكون فى العقد العصبية بالجهاز العصبى المركزى ذو الطبيعة الليبوفيليه فى حين المواد المنشطة و الأتروبين مواد أيونية وقابلة للتأين (Ionic or Ionizable) تنفذ وبدرجة ضعيفة جداً لدرجة إهمالها بالحشرات)

فحقن الأتروبين يتنافس مع الأسيتيل كولين المنفرد (الحر) على المواقع النشطة بالمستقبل (فبقائها حرة بدون تحلل إنزيمى لتثبيط الإنزيم فتؤدى لإثارة عالية ، حيث وجودها يؤدى لإعاقة وبقاء مستقبلات الأسيتيل كولين فى صورة أيونيه موصله (Ion coducting) أو فى صورة وضع مفتوح (an open configuration) فيقاوم الأتروبين الفعل المثير للأسيتيل كولين و

يعوض إنفراد مستويات أخرى من الاسيتيل كولين نتيجة تثبيط الانزيم (يلاحظ انه عند الحق بالاتروبين يكون مستقبل الاتروبين معقد ولا يفتح) شكل رقم(١٣-٣)

وهنا يجب الإشارة لوجود نوعين من مستقبلات الأسيتيل كولين :

أ- **مستقبل أسيتيل كولين نيكوتينى** : يوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع العضلات الهيكيلية

ب -**مستقبل أسيتيل كولين مسكرينى** : ويوجد بمناطق إتصال الأعصاب مع الغدد والعضلات الناعمة حيث للاتروبين ميل عالى نحو هذا المستقبل فيسطر على الأعراض المتضمنة زيادة العاب و التدميع والبول وضيق الحدقة و ربما تأثيرات مركزيه بالجهاز التنفسى والمخ والمتضمنة نتش عضلى بالعضلات الهيكليه وشلل .

و الأتروبين (ذره نتيروجين رباعية قاعدية ثابت تفككها ٩,٣ و بالتالى فعند تركيز أس أيون هيدروجين نجد أن نصف عدد جزيئاته متأينه ، أما عند أس أيون هيدروجين يساوى ٧ نجد أن ٩٨,٨ % أى يكون معظمه متأين عند أس تركيز أيون هيدروجين فسيولوجي حيث تنفذ الصورة المتأينه ببطىء شديد للمخ ومخزون الصورة المتأينه بالدم تغير الأتزان وتعطى صورة غير متأينة أكثر وفى نهاية الأتزانات سيتساوى تركيزه بالدم مع تركيزه بالمخ وهو ما يجعل الأتروبين فعال ضد المستقبلات المسكرنية بالجهاز العصبى المركزى و الطرفى .

ولأن تأثير (2-PAM) على جزيئات الإنزيم المثبط وليس على المستقبلات فإنه لا يمكنه التمييز بين الشبك العصبية المسكرنية و النيكوتينية فهو مركب أيونى بعكس الأتروبين وليس له تأثير على الشبك أى أنه لكون الأتروبين يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية المركزية و الطرفية ولأن (2-PAM) يساعد فى علاج التسمم بالشبك المسكرنية و النيكوتينه فان استخدامهما معا لعلاج التسمم يكون أفضل عما لو أستخدم أيهما بمفرده أى أن العلاج يستخدم: ترياق (Antidotes) كولوني (Chlinolytic) :لسد المستقبلات الكولونية فى

الطرف البعد شبكى فتخلق حاجز لفعل السم عليها فتمنـــع تراكـم الأسـيتيل كولين المنفرد تحت تأثير فعل هذه السموم .

الباب الرابع عشر

تمثيل السموم الفوسفورية العضوية

تمثيل السموم و الملوثات الفوسفورية العضوية
(Metabolism Of Organophosphorus Poisons & Pollutants)

يوجد فرق كبير بين الجهاز العصبي المركزي (Central Nervous System: CNS) والأنسجة المحيطة (Peripheral tissues) في آليات هدم السموم (Detoxification) فهي غاية في الصعوبة بالمخ حيث الحاجز الدموي المخي (Blood Brain Barrier : BBB) والآليات الأكثر وقاية وحماية .

ومهما كان التخليق والإنهيار للعديد من الجزيئات الداخلية المنشأ (Endogenous) يعتمد على أنظمة إنزيمية خاصة فمن المحتمل أن تكون هذه الأنظمة أيضا تستخدم بعض جزيئات هذه السموم كمواد تفاعل كاذبة (Psudo subsrates) فعلى سبيل المثال مركب : ٢و٤و٥-ترای هیدروكسيفينيل آلانين تزال منه مجموعة الكربوكسيل بنفس الإنزيم الذى يزيل مجموعة الكربوكسيل من مركب : ٤,٣ -داى هيدروكسيى فينيل آلانين والناتج عنها الموصل العصبى (Neuro transmitter) وهو الدوبامين (Dopamine) ثم يمثل المركب المتكون الى ٦-هيدروكسي دوبامين وهو سم خلوى عصبى (Neuro cytotoxine) .

وآليه إنتقال الأحماض الأمينية سوف تنقل أيضا المركب ٢و٤و٥-ترای هیدروكسي فينيل آلانين الى المخ وهو يوضح التماثل التركيبى المماكنى بين المواد الدخلية فى التفاعل والمفترضه (Putative) للسموم بالجهاز العصبى المركزى .

فكلا من السائل الدورانى الدم وسائل النخاع الشوكى ربما يطرح بعض السموم وهو ما سيوضح فيما بعد . كما أن السيتوكروم ب - ٤٥٠ بالمخ يلعب دورة و الذى يخدم فى عمليات الأكسده و التى تلعب بالتالى دورها فى عمليات التخليق بالأدرينالات أو فى إزاله السمية كما بالكبد (Toxicity elimination) ولكن تعد آليه نشاطة كاآليه وقائيه (Protective mechanism) محدودة .

سبق وتعرضنا للتفاعلات الأولية والثانوية (تفاعلات التمثيل) لهدم جزيئات السموم المختلفة بالجسم وإشتقاقها لصورة يسهل إخراجها أو

لصورة يسهل إرتباطها بمكون حيوى داخلى المنشا من مكونات الجسم وتطرح خارج بأحدى مسارات الإفراز أو الإخراج (البول و البراز و العرق و الغدة الدهنية) فى مؤلف : الملوثات البيئية والسموم الديناميكية وإستجابة الجهاز الهضمى لها ، وسنتعرض هنا الى تفاعلات هامة كبرى تؤدى لتمثيل جزيئى المركب السام تمثيلا هدميا (Degradative) أو تنشيطيا (Activative) تبعا لتقسيم العالم أوبرين (O.Brien) من حيث التمثيل وعلاقته بالتأثيرات السامة .

١. **تمثيل تنشيطى (Activative metabolism) :**

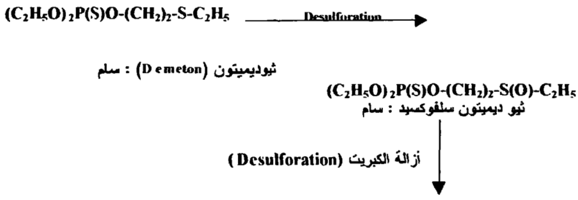
و هنا يتم تمثيل جزيئات السموم إلى ممثلات (Metabolites) لها فاعلية بيولوجية : سمية (Biological activity :toxicity) منخفضة أو فقيرة من حيث قوة مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز وتحويلها لمناهضات قويه للأنزيم وبوصف مطلق يتم تحويل المثبط ذو التأثير المتأخر (Latent effect) الى مثبط مباشر وقوى ، وتحدث مثل هذه التفاعلات بالفقاريات واللافقاريات كالحشرات والنبات.

فلقد لوحظ ان الكلوربكرين وبتركيز ١٠ ^-٣^ مولر كذلك اليودوخلات المثبط للإنزيمات المحتوية على مجاميع سلفهيدريل ، بينما المركبات المحتوية على السيانيد أو الآزيد تثبط الإنزيمات المعدنية (Metalo enzymes) كذلك تعد مثبطات الكربوهيدرات التمثيليه مثل المالونات والفلور أسيتات غير فعاله فى التثبيط فالتفاعل التأكسدى التثبيطى يحتاج لأكسيجين غازى ونيوكلوتيد مختزل ويمكن بتواجد البارادوكس (Paradox) وذلك بأفتراض آليه أكسدة فوقية (Peroxidative mechanism) حيث ينفرد بوسط التفاعل فوق أكسيد الهيدروجين عند إضافة المرافق الإنزيمى نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد المختزل ($NADH_2$) لمستحضر تجهيزة الكبد الميكروسوميه .

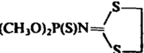
$$NADH_2 \rightarrow NAD \quad ; \quad O_2 \rightarrow H_2O_2 \quad ; \quad H_2O_2 \rightarrow H_2O \quad ; \quad XH \rightarrow XOH$$

١-١- إزالة الكبريت (Desulforation) :

وتحدث عمليه إزالة الكبريت بجزيئى السم الفوسفوثيونى (Phospho thionic) وبملابسة نظام الميكروسومات الكبديه و التى تحتاج الى المرافق الانزيمى نيكوتين أدنين داى نيوكليوتيد فوسفات المختزل ($NADPH_2$) بوسط التفاعل علاوة على أيونات الماغنسيوم والنيكوتيناميد لوقف تفاعل التحليل المائى (كذلك تقوم ميكروسومات الحشرات بنفس التفاعل) إلى مركب الفوسفوثيول (Phosphothiolic) الأكثر سمية ويؤدى تحول الباراثيون والمثيل باراثيون والمالاثيون والديميتون من الصورة : ثيونو الى الصورة ثيولو لزياده جهد مناهضة الأنزيم فى حدود ١٠٠٠٠ مره.



حيث تبلغ سمية المركب الناتج (ديميتون سلفوكسيد) ٦ أمثال سمية المركب الأصلى وهذا ما يحدث مع معظم أفراد السموم الفوسفورية العضوية عند تحولها من الصوة ثيونو (Thiono) الأقل سمية والأكثر ثباتا كيميائيا إلى الصورة ثيولو الأكثر سمية ومناهضة لإنزيم الأسيتيل كولين استيريز والأقل ثباتا لسهولة منالها بالتحليل المائى هذا بإستثناء مركب واحد فقط تتخفض مناهضه للإنزيم عند تحولة من الثيونو الى الثيولو وهو داى ميثوكسى فوسفينو ثيويل ايمينو داى ثيولين :



2-(Dimethoxyphosphinothioylimino)-1,3-dithiolane

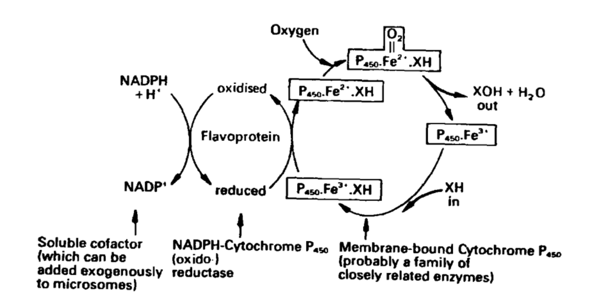
داى ميثوكسى فوسفينو ثيويل إيمينو داى ثيولين

ويلاحظ أيضا فى نفس الوقت أن تحول المركب من الصورة ثيولـــو الى الصورة ثيونو تزداد السمية وأيضا تزداد القطبية و التى تعد صفه قيمـــة بالنسبه للكائن المتعرض لها فزيادة القطبية تعنى ســـهوله وســرعة إخــراج متبقيات المركب من الجسم (Elimination) .

كذلك فقد ثبت تحول مركب داى ميثويت (Dimethoate) مـــن خـــلال عملية إزالة الكبريت علاوة على حدوث أكسدة فـــى السلســلة الجانبيــة لــة وتحولة لحمض داى ميثو أكسون :

$$\underset{\text{Dimethoate}}{(CH_3O)_2P(S)SCH_2C(O)NHCH_3} \rightarrow \underset{\text{Dimethoxon acid}}{(CH_3O)_2P(O)SCH_2COOH}$$

و الشكل التالي رقم (١٤-١) يوضح آلية الأكسدة الميكروســـــومالية للمـــواد الغريبة :



<u>شكل رقم (١٤-١)</u>: آلية الأكسدة الميكروسومالية للمواد الغريبة

١-٢- الهيدروكسلة (Hydroxylation):

حيث تحدث عملية الهيدروكسلة لإحدى مجاميع الميثيل خاصة مع مجموعة السموم التابعة لمجموعة الفوسفو أميدان فتزال مجموعة أو مجموعتى المثيل المعلقة على ذرة النتروجين تتدريجيا بتحويلها لمجموعة كحولية أولا ثم تزال كلية كما يحدث مع مركب البدرين (Bidrin) و مركب الداى ميثويت .

$(CH_3O)_2 P(O) O\text{-}C(CH_3)= CH\text{-}CO N(CH_3)_2$

(Bidrin) بيدرين — (Hydroxylation) هيدروكسلة →

$(CH_3O)_2P(O)O\text{-}C(CH_3)=CH\text{-}CON(CH_3)CH_2OH$

↓

$(CH_3O)_2P(O)O\text{-}C(CH_3)=CH\text{-}CONHCH_3$

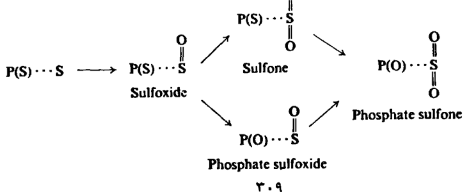
(Nuvacron) نوفاكرون

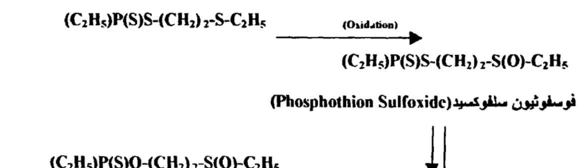
١-٣-أكسدة الثيو إثير : (Thioester Oxidation)

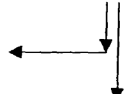
تؤدى أكسدة كبريت السلسة الجانبية (Side chain) بجزيئات السموم و الملوثات البيئية وتحولها للمشتق التأكسدى الأول سلفوكسيد (Sulfoxide) إلى إعطاء مشتقات أكثر سمية وأقل ثبات من المركب الأصلى .

وبزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتحول للمشتق التأكسدى الثانى سلفون (Sulfone) الأكثر سمية :الأكثر فاعلية بيولوجية أى أكثر مناهضة للأنزيم والأقل ثبات عما سبق حيث تؤدي زيادة درجة الأكسدة إلى زيادة درجة قطبية هذه الجزيئات وسهولة منالها بعمليات التحلل المائى .

والعملية السابقة تحدث مع مركبات الثميت (Thimet) والداى سيستون (Disystone) والسيستوكس (Systox) والثيوميتون (Thiometon) والنيماكير (Nemacur) والتيراكير (Terracur) :







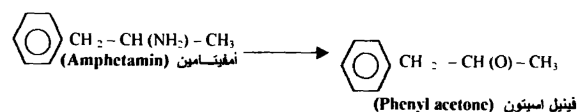
$(C_2H_5)P(S)O-(CH_2)_2-S(O)-C_2H_5$
(Phosphate Sulfoxide) فوسفات سلفوكسيد

$(C_2H_5)P(S)O-(CH_2)_2-S(O)O-C_2H_5$
(Phosphothion Sulfone)فوسفوثيون سلفون

$(C_2H_5)P(O)O-(CH_2)_2-S(O)O-C_2H_5$
(Phosphate Sulfone)فوسفات سلفون

١-٤-إزالة الأمين (Deamination) :

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عملية إزالة مجموعة الأمين من جزيئات المركبات الكيماوية و الملوثات والسموم البيئية والعقاقير الطبية :



١-٥-إزالة الألكيل المعلق على ذرة الأكسجين أو النيتروجين : (N – & O₂ Dealkylation)

حيث تقوم ميكروسومات الكبد بملامسة عمليـــات إزالـــة لمجموعـــة الألكيل المعلقة على ذرة الأكسجين أو النيتروجين ولهذه العمليـــات تأثيرهـــا على الفاعلية البيولوجية وهو ما يتضح من المعادلات التالية وجـــدول رقـــم (١٤-١) .

$$CH_3-CO-NH-C_6H_4-OC_2H_5 \xrightarrow{\text{Dealkylation}} CH_3-CO-NH-C_6H_4-OH$$

بارا إيثوكسي اسيتانيليد ← بارا هيدروكسي اسيتانيليد

$$C_6H_5-CHOH-CH(NH(CH_3))-CH_3 \xrightarrow{\text{Dealkylation}} C_6H_5-CHOH-CH(NH(CH_3))-CH_3$$

إفيدريـــن (Ephedrin) ← نورإفيدرين (nor- ephedrin)

وإزالة ألكيل من على ذرة النتروجين هى إحـــدى التفـــاعلات التمثيليـــة الملامسة لميكروسومات الكبد والتى فى الغالب مؤكســـدة بواســـتطة عمليـــة الهيدروكسلة لمجموعة الألكيل المتبوعة بكسر للألدهيد خاصة الفورمـــالدهيد إذا ما كانت إزالة الميثيل من علي ذرة النيتروجين وهذه الخطـــوة الاخـــيرة بطيئة و لهذا فإن أكسيجين- هيدروكسى مثيل هى تفاعل هـــام ففـــى حالـــة حدوث هذه الخطوة مع مركب الأزودريـــن (Azodrin) فخطـــوة هيدروكســـيد المثيل هامة فى التحلل المائى بانزيم الفوسفاتير (Phosphatasc) فـــى التمثيـــل بالفئران حيث يظهر فى بول الفئران المركب بدون مجموعة ن - مثيل فـــى حدود نصف كميته وحتى بضعة ساعات .

$$R=N-CH_3 \xrightarrow{I} R=N-CH_2OH \xrightarrow{II} R=N-H + HCOH$$

ن-ميثيل ← ن-هيدروكسي ميثيل ← ن-ديميثيل

$(CH_3O)_2P(O)\text{-}C(CH_3)\text{=}CH\text{-}CO\text{-}NHCH_3$ ⟶
(Azodrine:Nuvacron) آزودرين : نوفاكرون

$(CH_3O)_2P(O)\text{-}C(CH_3)\text{=}CH\text{-}CO\text{-}NH_2$

$(C_2H_5O)_2P(O)S\text{-}(CH_2)_2\text{-}N(C_2H_2)_2$ ⟶
(Amiton)أميتون

$(C_2H_5O)_2P(O)S\text{-}(CH_2)_2\text{-}NHC_2H_2$
(n-demethyl amiton)ن-ديميثيل أميتون

جدول رقم(١٤-١):تأثير الإستبدالات على ذرة النتروجين بمركب البدرين (Bidrin)

PI_{50} للذباب	LD_{50} للذباب المنزلي	PI_{50} بلازما الدم	LD_{50} للفئران الصغيرة	$(CH_3O)_2P(O)\text{-}C(CH_3)\text{=}CH\text{-}CO\text{-}R$
٧,٢	٤٨	٦,٨	١٤	$N(CH_3)_2$
٧,٠	١٤	٦,٥	١٨	$N(CH_3)(CH_2OH)$
٦,٨	٦	٦,٥	٨	$NHCH_3$
٦,٩	٣٠	٥,٩	١٢	$NHCH_2OH$
٦,٥	١	٥,٦	٣	NH_2

١-٦-السيكلة: التحول للصورة الحلقية (Cy clization):

لوحظت حدوث هذه العملية بصفة خاصة فى الفئران مكاملة وليست فى التجهيزات الكبدية حيث لوحظ أن شرائح تجهيزات الكبد لا تزيد جهد مناهضة الأنزيم كمركب (TOCP) لتحوله لشكل حلقى و كذلك تحول مركب ميثيل داى أورثو توليل فوسفات (methyl – di – o – tolyl phosphate) إلي (methyl saligenin cyclic phosphate)

١-٧-أكسدة السلسلة الجانبية (Side Chain Oxidation) :

وهو ما يحدث في السلسلة الجانبية للهكسوباربيتال (Hexo barbital) حيث تتأكسد السلسلة الجانبية .

٢-التمثيل الهدمى (Degradtive metabolism):

حيث يحدث الإنهيار أو التمثيل الهدمي أساسا عن طريق عملية التحليل المائى (Hydroysis) والتى تترك مجموعة أنيونية متصلة أو لها القدرة على الأتصال (Approaching) بالفوسفور ويلاحظ أن نشاط الهدمي لهذه المجموعة فى الكبد أكبر من الكلى أكبر من الطحال أكبر من الدم .

ولقد لوحظ أن المعاملة المسبقة (Pretreated) بمركب الفينوباربتال (Phenobarbital) للفئران العادية أدت الى خفض درجة السمية حيث تقوم مادة الفينوباربتال بتنبيه أنزيمات التمثيل الهدمى لهذه المركبات مباشرة فى نفس الوقت تسهل وتسرع خروجها من الجسم (Elimination) وهو يتضح من الجدول التالى رقم (١٤-٢) :

جدول رقم (١٤-٢) : سمية بعض المركبات الفوسفورية العضوية للفئران والفئران السابق معاملتها بالفينوباربيتال (٥٠ مللج /كج) ولمدة خمسة أيام

المركب	الغير معامل	الفئران المعاملة مسبقا بالفينوباربتال	نسبة الجرعة القاتلة للنصف فى الفئران المعاملة مسبقا / كونترول
بارثيون	٢,٥	٧,٣	٢.٩
ميثيل بارثيون	٧,٠	٨,٠	١,١
EPN	٧,٣	٧٥,٠	١٠,٣
سيستوكس	١,٤	٥,٨	٤,١
داى سيستون	٢,١	١٧	٨,١
جوثايون	٨,٧	١١,٤	١,٣
دلناف	١٧,٢	١١٨,٤	٦,٩
فوسدرين	١,٢	٢,٤	٢,٠
إيثيون	٢٥,٩	٣٠٢,٦	١١,٧
تراى ثيون	١٠,١	٦٦,٥	٦,٦
أومبا	٢٨,٧	١٤,٥	٠,٥
كورال	٧,٥	١٣,٨	١,٨
مالا ثيون	٦١٩,٤	٩٤٩,٩	١,٥
رونيل	٢٨٢٢,٦	٣٠٣٤,٨	١,١

٢-١-انزيمات الفوسفاتيز : Phosphatase:

وهى مجموعة من الإنزيمات تحلل إستر الفوسفور بكسر رابطة الإستر بعملية تحليل مائى لرابطة الأندريد :

$$(R\text{-}O)_2P(O)\text{-}O\text{-}C \longrightarrow (R\text{-}O)_2P(O)\text{-}OH + C\text{-}OH$$

$$(R\text{-}O)_2P(O)\text{-}S\text{-}C \longrightarrow (R\text{-}O)_2P(O)\text{-}OH + C\text{-}SH$$

$$(R\text{-}O)_2P(O)\text{-}F \longrightarrow (R\text{-}O)_2P(O)\text{-}OH + HF$$

- أو قد تعمل على ازالة الألكيل المعلق بذرة الأكسيجين من خلال عملية تحليل مائى وتسمى بانزيمات (Dealkylating phosphatase: Demethytase)

$(CH_3O)_2P(S)O$-(2,4,5-trichlorophenyl) ⟶ $CH_3O(HO)P(S)O$-(2,4,5-trichlorophenyl)

Ronnel

وتسهل عملية إزالة الميثيل من على ذرة الأكسيجين إلى طرح المركب خارج الجسم كما يحدث فى مركب الرونل عندما يتحول لديميثيل رونل يخرج مع بول الفئران ، والجدول التالى رقم (١٤-٣) يوضح النسبة المئوية للتحليل المائى بانزيمات الفوسفاتيز بكبد الفئران ،

جدول رقم (١٤-٣): التحليل المائى بإنزيم الفوسفاتيز بالفئران وثاقبة سوق الأرز

المركب	كبد الفئران			ثاقبة سوق الارز		
	الميتوكوندريا	ميكروسومات	الطبقة الطافية	ميتوكوندريا	ميكروسومات	الطبقة الطافية
ميثيل باراثيون	٤٢	١٧	٨٤	٢٣	٢٢	١٧
إيثيل باراثيون	٢٠	٨	٩٠	–	–	–
سوميثيون	٤٤	٨	٨٠	٩	١٠	١٩
ايثيل سوميثيون	١١	٣	١٩	–	–	–

وكذلك تحدث عملية إزالة لمجموعة الميثيل بإنزيمات ديميثيل فوســـفاتيز لمركب الترای كلورفون كما بالمعادلة التالية ويتحول لمركب دای كلورفــوس بعد حدوث عملية إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزيئی(Rearrangement) فـــــی حين يتحلل فی وسط مائی الی دای ميثيل فوسفوريك

$$(CH_3O)_2P(O)CHOH\text{-}CCl_3 \longrightarrow (CH_3O)_2P(O)CH{=}CCl_2$$

ترايكلوروفون:ديتركس (Trichlorfon) — دايكلورفوس :د د ف ب :فابونا (Dichlorvos)

$$(CH_3O)_2P(O)OCH{=}CCl_2 \xrightarrow{Fast} (CH_3O)_2P(O)OH$$

Dichlorvos → Dimethyl phosphate

Dichlorvos $\xrightarrow{Slow}$ Demethyl dichlorvos

$$(CH_3O)(HO)P(O)OCH{=}CCl_2 \xrightarrow{Fast} (CH_3O)(HO)P(O)OH \xrightarrow{Slow} (OH)_3P(O)$$

Demethyl dichlorvos — Methyl phosphate — Phosphoric acid

كذلك يتحول غاز الأعصاب سومان (Soman) بأنسجة الفــئران بـــإنزيم الفلورو فوسفاتيز للمشتق التالی :

$$(CH_3)CCH(CH_3)O\text{-}P(=O)(CH_3)\text{-}F \rightarrow (CH_3)_3CCH(CH_3)O\text{-}P(=O)(CH_3)\text{-}OH$$

Soman — Pinacolyl methylphosphonic acid

كذلك لوحظ تحول مركب الميفينوس (mevinphos) إلـــــی المشـــتق دای ميثيل فوسفات :

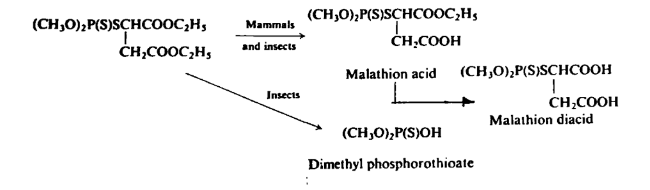
$$(CH_3O)_2P(O)OC(CH_3){=}CHCOOCH_3 \rightarrow (CH_3O)_2P(O)OH$$

Mevinphos — Dimethyl phosphate

٢-٢-إنزيم الكربوكسيليز (Carboxylase) :

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بهدم (Degradation) جزيئات السموم و الملوثات البيئية المحتوية على مجموعة كربوكسي إستر (Carborxy ester) حيث يكون هو مسار هدمها الرئيسي و الاساسي .

ويلعب هذا الإنزيم دور أساسي حيث يهدم حوالى ٣٧% من المالايثون فى الفئران (الثدييات) وكذلك الحشرات وهنا يتقاسم معه الأهمية إنزيم الفوسفاتيز ، فبعد ٣٠ دقيقة يهدم ٥٧% منه بالصرصار الأمريكى ، ٤٦ % فى الصرصار الألمانى ، ٣٦% فى الذباب المنزلى ولقد وجد فى بول الثدييات ٦٣% من الملاثيون في صورة مالاثيون مونو أسد (malathion mono acid) و ١٧% ملاثيون داى أسد (malathion di acid) فى بول البقر بينما كان ١٢% و ٤٨ % على الترتيب فى الفئران بينما كان ٤٠ % ، ٢١% فى الكلاب على الترتيب .



وتتضح فاعلية هذا الإنزيم كثيرا فى أنسجة الكبد و الكلى والطحال والسيرم والرئتين والأمعاء الدقيقة والعضلات ومخ الثدييات ، وهناك تفاوت فى قوة الفاعلية ولكنها لا تزداد عن عشرة أمثال (فالفاعلية بسيرم الفئران = ١٠ أمثال الكلاب) ، وكذلك يختلف معدل تحول المالاثيون إلي مالاكسون

بمخ الفئران الصغيرة ولكنه لا يحلل المالاكسون كذلك فمعى الحشرات نشطة فى تحليل ولكن ليس المالاكسون . كما يلاحظ أن فاعلية الأنسجة الكبدية بالفئران الصغيرة من حيث تحليلها لمركب المالاثيون كانت أكثر من الكلى و التي بدورها كانت أعلي من الرئة و الأخيرة أعلي من المخ والتي بدورها أعي من الدم .

وتنتهى فاعلية المالاثيون بمجرد تكوين الملاثيون مونو أسد (بمجرد كسر رابطة الكربوكسيل بالكربوكسيليز فيكون الأنيون الحلقى ذو الفاعلية البيولوجية المنخفضة (فقير فى مناهضة الانزيم)

$$(CH_3O)_2P(=S)-S-CH(COOC_2H_5)-CH_2-C(=O)-O^-$$

Malathion β-monoacid

والجدول الثانى رقم (٤-١٤) يوضح أيضا الفعل المضاد لتأثير معاملة مسبقة على مستوى النشاط الإنزيمى للكاربوكسيليز الكبدى .

جدول رقم (٤-١٤) : تثبيط إنزيم الكربوكسيل استيريز الكبدى وجهد تثبيط إنزيم الكولين استيريز بواسطة مركب المالاثيون للفئران السابق معاملتها بمركب TOCP (عند ١٦-١٨ ساعة)

جرعة المعاملة المسبقة بمركب TOCP(مللج/كج)	جرعة الملاثيون لتثبيط ٥٠% من نشاط الكولين استيرتز (مللج/كج)	درجة تثبيط جهد إنزيم الكولين استيرتز	% تثبيط إنزيم الكربولسيلز	
			Triacetin	مالاثيون
كونترول	١٢٥٠	–	–	–
جرعة ٥ مللج/كج	٦٦٠	١,٩	٢١	٢٢
جرعة ١٠ مللج/كج	٢٣٠	٥,٤	٤٥	٤٧
جرعة ١٥ مللج/كج	١٤٥	٨,٦	٦٠	٥٩
جرعة ٢٠ مللج/كج	٧٦	١٦,٤	٧٥	٦٧

٢-٣- الأميديز :كاربوكسى أميديز (Amidases :Carboxy amidases)

تقوم هذه المجموعة من الإنزيمات بكسر رابطة الأميـــد بمجموعــة الكاربوكسى أميد . وتبلغ نسبة وجود هذه المجموعة من الإنزيمات بـــالفئران الصغيرة إلى نسبة إنزيمات الفوسفاتيز (١:١) فى حين تبلغ (٢:١) فى خمــس أنواع حشرية تمت دراستها .

وتتم عملية التحليل بالأميديز داخل وخارج الجسم حيث يتـــم التفـــاعل على مرحلتين :

- خطوة التحليل المائى و تتم من خلال كسر رابطة الأميد بتحليلها مائيا فى وجود إنزيم الأميديز
- إزالة الفوسفور الحامل للنيتروجين بآلية غير معلومة .

فعلي سبيل المثال تقوم هذه المجموعة من الإنزيمـــات فـــي الثدييـــات و الحشرات بكسر رابطة الأميد في مركبات الدايمثويت (Dimethoate) والإيميدان (Imidan) و تكون نتيجة عملية الكســـر و التحليـــل المـــائي هـــي حمـــض الدايميثوتيك (Dimethoatic acid) و حمض الفثالميك (Phthalamic acid)

$$(CH_3O)_2P(=S)-S-CH_2-CO-NHCH_3 \xrightarrow[H_2O]{amidase} (CH_3O)_2P(=S)-S-CH_2-COOH + CH_3NH_2$$

Dimethoate → Dimethoate acid

$$\text{Imidan: } C_6H_4(CO)_2N-CH_2SP(S)(OCH_3)_2 \longrightarrow C_6H_4(C(O)OH)(C(O)NH_2)$$

Imidan → Phthalamic acid

أما مجموعة إنزيمات آريل كاربوكسي أميديز فتقوم بكسر رابطة الأميد في مركب البروبانيل (مبيد حشائش) و تحويل المركب إلي داي كلورو أنيلين:

$$C_2H_5CO-NH-C_6H_3Cl_2 \xrightarrow[H_2O]{aryl\ carboxylamidase} C_2H_5COOH + H_2N-C_6H_3Cl_2$$

Propanil → Dichloroaniline

٢-٤- الإنهيار الإختزالى (Reductive degradation) :

تفاعلات الإنهيار هى فى العادة ناتجة من نقص حاد فى الشحنة الموجبة بذرة الفوسفور بنواة جزيئ المركب . والآلية العامة الشائعة هى التحليل المائى وإنتاج أنيون (Anion)

و من أمثلتها إختزال مجموعة النيترو إلى مجموعة أمين وهو ما يحدث فى عصير المعدة المجترة (Rumen Juice) كالبقر فعقب ٦ ساعات من التعاطى بالفم لمركب الباراثيون (Parathion) بلغت نسبة الأمينو باراثيون ناتج التحول (Amino parathion) ٥٣% فى عصارة المعدة ، ٤١ % فى البول وكميات ضئيلة للغاية فى اللبن (٧%) وبالدم (١%)

$(CH_3O)_2P(O)O$–(Cl, NO_2 phenyl) ⟶ $(CH_3O)_2P(O)O$–(Cl, NH_2 phenyl)

American Cyanamid 4138

و يوضح الشكل التالي الإنزيمات المختلفة و التي تهاجم جزيئ السموم و الملوثات البيئية الفوسفورية العضوية المختلفة

Ph, MO, GT₁, GT₂ — CH_3–O, S, P, O–C₆H₄–NO_2

P–S–CH(R)–C(=O)–O–C_2H_5 : CE, MO

P–S–$(CH_2)_n$–S–$(CH_2)_n$.H : MO

P–S–$(CH_2)_n$–S–CH_2.CON(H)(R) : CA, MO

الباب الخامس عشر

السموم الكرباماتية العضوية
وطريقة فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

السموم الكرباماتية العضوية
طريقة فعلها وإستجابة الجهاز العصبي لها :
Carbamates Poisons & Pollutants and Nervous System Response

تمثل مجموعة السموم الكرباماتية مجموعة كبيرة من المركبات السلمة والتى تتعلق آلية فعلها السام على طبيعة تركيبها الكيميائي كعائلة إسترات لحمض الكرباميك أو حمض الثيوكارباميك أو حمض الداى ثيوكاربـاميك و الذى يماثل فى تركيبه الأحماض الأمينية عموما ، فلها خصائص الإسترات و الأميدات وتبعا لذلك تتفاوت درجة سمية أفرادها وفقا لنوعية الحمض المشتقة منه و التى تتراوح فاعليتها البيولوجية من ١ جزء في المليون علي الفئران (مركب ألديكارب) إلى ٧٠٠ جزء فى المليون للفئران عن طريق التعاطى بالفم (Oral administration) كما في مركب كارباريل.

R-S-CS-NH2	R-O-CS-NH2	R-O-CO-NH2
مشتقات حمض الداى ثيوكاربامك	مشتقات حمض الثيوكارباميك	مشتقات حمض الكرباميك
Dithio carbamic acid	Thiocarbamic acid derivatives	Carbamic acid

كما تتفاوت درجة إختيارية السمية بـها (Selective toxicity) لنوعية الحمض المشتقة منه .

وتتميز غالبية أفراد هذه المجموعة بأنها عرض للتحلل المائى فى الوسط القلوى و الحامضى لمشتقات غير سامة يتخلص منها الكائن الحى بسهولة (Elimination) فتحللها المائى يفقدها فاعليتها البيولوجية ونشاطها السام وهو ما يعتمد و يرتبط بنوعية الإرتباط على ذرة النتروجين والإستبدال عليها خاصة إذا ما كانت معظم جزيئاتها ذات درجة ذوبان عالية فى الماء تفوق بذلك مجموعتى السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورنية و الفوسفورية (Chlorinated Hydrocarbons & Organophosphorus poisons) حيث تتروح بين ٤٠ ٣٧٠٠ جزء فى المليون فى نفس الوقت تتميز أفراد عائلاتها الثلاث

بإنخفاض درجة ثباتها الكيميائى خاصة بإرتفاع درجة الحرارة والتغلب على ذلك يتم بالاستبدال خاصة على ذرة النتروجين

وكل أفراد عائلات هذه المجموعة مناهضات لإنزيم الأستيل كولين استريز (Anti cholinesterase) بالجهاز العصبى خاصة بأماكن الإتصال الكولنية (Cholinergic) حيث تبلغ فترة نصف الوقت للمثبط فى عملية تثبيطه ٣٠ دقيقة فى حين تبلغ بأفراد عائلات مجموعة السموم الفوسفورية العضوية ٤٠ - ٨٠ دقيقة وهو ما يتيح لها الفرصة فى تثبيت نفسها جيدا .

كما تتميز أفرادها بعدم تجمعها أو تراكمها حيويا بالأنسجة خاصة الدهنية (Bioaccmulation) كما أنها لا تفرز بلبن الثدييات لصغارهن أثناء الرضاعة .

و تنهار أفراد هذه المجموعة حيويا من خلال عمليات تحليل مائى إنزيمية بإنزيمات الاستيريزات (Estereases) و التى تهاجم أكسيجين الإستر فى حين تهاجم إنزيمات الأميديز (Amidases) رابطة الأميد وتهاجم مجموعة إنزيمات مونو أكسيجينيز (Mono oxygenase) رابطة (R – O) وتنشط هذه المجموعة من السموم فى وجود البروبيل بيوتوكسيد Propyl Butoxide و السيسامين (Sesamine) ، ن - بروبيل أيسوم (N-propyl isome) و السلفوكسيدات (Sulfoxides) .

Sesamin

Piperonyl butoxide

Piperonyl cyclonene
(minor component)

Sulfoxide

Piperonyl cyclonene
(major compound)

n-Propyl isome

ويتضح لنا من خلال النظر لطرق تخليقها و التى تتلخص فى تفاعلات الإضافة و التى تبدأ بالكحول المقابل ثم مصدر لحمض الكبرباميك و ذلك لتعذر الحصول عليه بمفرده سهولة إنهيارها وتفاوت درجة سميتها العصبية سواء تم تعاطيها عن طريق الفم أو الجلد حيث يعد الدخول عن طريق الفم مؤثر قوي من حيث درجة السمية عن مسار الجلد وهو ما يتضح من الجدول رقم (١٥-١) :

$$R\text{-}OH + H_2N-CO-NH_2 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NH_2 + NH3$$

$$R\text{-}OH + CL\text{-}CO\text{-}NR_1 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NR1 + HCL$$

$$R\text{-}OH + H_2N\text{-}CO\text{-}OR1 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NH_2 + R_1\text{-}OH$$

$$R\text{-}NH_2 + CL\text{-}CO\text{-}OR_1 \longrightarrow R\text{-}O\text{-}CO\text{-}NR_1 + HCL$$

جدول رقم (١٥-١) : مدى الجرعات الحادة عن طريق التعاطى بالفم و الجلد لأفراد من مجموعة السموم الكرباماتية العضوية

المركب وتركيبه	الجرعة القاتلة للنصف الفئران (مللج/كج)	
	عن طريق الفم	عن طريق الجلد
بايجون : بروبكسر (Paygon : Propoxur) $OC(O)NHCH_3$ $OCH(CH_3)_2$ Bayer 39007	٨٣	٢٤٠٠<
كارباريل (Carbaryl) $OC(O)NHCH_3$ Carbaryl (Sevin)	٨٥٠	٤٠٠< ...
أوبام (Obam) H O–C–N O CH₃ → $O-C(=O)-N(H)CH_3$ 1, 2, 3, 4	١٥٠	٢٠٠٠<
تيميك : ألديكارب (Temic : Aldicarb) $CH_3-S-C(CH_3)_2-CH=N-O-C(=O)-NH-CH_3$	٠,٨	٣
زكتران (Zectran) $OC(O)NHCH_3$ H_3C CH_3 Zectran $N(CH_3)_2$	٣٧	١٥٠٠- ٢٥٠٠

١-أفراد عائلة مشتقات حمض ن - ألكيل (آريل) كرباميك :
N-alkyl (Aryl) Carbamic acid derivatives

وهى مجموعة من الأفراد ذات سمية عصبية لامسة عالية (High Cantact Neuro Toxicant) علاوة على تأثيرها المعدى لذا فمعظم أفرادها تتبع مرتبة السمية I (Category of toxicity : Class I) فالجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران تتراوح بين ١٦-٢٥٠ ملليجرام / كيلو جرام من وزن الجسم بإستثناء مركب الكارباريل : سيفن والتى تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) هي ٢٩٧ مللج / كج من وزن الجسم .

وترتبط فاعليتها العالية بقوة جهد مناهضتها لإنزيم الكولين استيريز (Anti cholinesterase) بأجسام الفقريات واللافقريات ومما يصاحبه من تراكم للوسيط الكيميائى الناقل : أستيل كولين (Chemical mediator transmitor Acetyl Choline) مما ينهك الجهاز العصبى (Violate) عند وصولها لدم الحيوانات وبتركيزات صغيرة تحدث فعل سالب (Negative action) على جهاز التكيف العصبي (Neuro humoral system) والإندوكرين ولها فعل مثبط سام على الجنين (Exhibit embryo toxic) كذلك فعل طفرى (Mutagenic effect) أما التعرض لتركيزات عالية منها فيؤدى لتكوين النيتروز أمين المسرطن (Carcinogenic nitrose amine)

ويلاحظ أن تأثيرها السام يكون سريع بهيئة صدمة (Knock down) مما في حالة أفراد عائلات مجموعة السموم الفسفورية العضوية السابقة إلا أن غالبية أفرادها خاصة عند التركيزات المنخفضة يتمكن إنزيم الأستيل كولين استيزيز من إستعادة نشاطه مرة أخرى (Recovery) عقب التسمم ببطيء شديد وهو سبب كون عرض الشلل (Paralysis symptom) ظاهرة عكسية (Reversible Paralysis) وهو ما يعضد بأن فعلها يتعلق كثيرا بتركيبها الكيميائي كإسترات لحمض الكرباميك .

ونظرا لشدة سمية مركبات الكربامات فقد قامت الشركة المنتجة لها باشتقاق (Derivatization) مركبات تعرف بالمثيل كاربامات وذلك بإستبدال إحدى ذرتي الهيدروجين بمجموعة أمين وهى ذات سمية منخفضة للثدييات والإنسان وسمية عالية جدا للافقاريات المستهدفة (Target invertebrates) خاصة

مفصليات الأرجل وعلى وجـــه الخصـــوص الحشـــرات ، وبإســتبدال ذرة الهيدروجين الثانية تنخفض فاعليتها كمبيدات آفات .

R-CO-N$(CH_3)_2$ R-CO-NHCH_3 R-CO-NHH

كذلك تم إشتقاق مركبات ذات سمية متخصصة (Specific Slectivity) من خلال إستبدال ذرة أو ذرتى الهيدروجين المعلقة بذرة النـــتروجين بمجـــاميع أخرى فعالة (مثل الألكيل أو الآريل أو ثيو داى ألكيل أو أمينو ثيـــو أو ن - سلفونيك) ويرجع ذلك لنوعية إختلاف مسارات تمثيلها بالثدييات والحشـــرات والنبات تبعا لإختلاف صفاتها الطبيعية والكيميائية وهو ما يتضح من الجـدول التالى رقم (١٥-٢)

ويلاحظ أن تأثيرها على الحيوانات يكون كولينـــــى (Cholinergic effect) كالاذرين (Escrine) والذى يثبط الأستيل كولين ، بينمـــا معظـــم الكرباـمــات الحشرية تثبط الأليستيريز خارج و داخل الجسم (In – vitro & In-vivo) .

وجد العالم كاسيدا Casida وآخرون أن المركبـــات الكرباماتيـــة الغـــير متأينه (Unionized) لا يوجد بها إرتباط عام بين مناهضتها للإنزيم وفاعليتـــها كسموم حشرية و أن المركبات المناهضة للإنزيم كانت غير سامة للذبـــاب (بارا نتيروفينيل أيزوبروبيل كاربامات) والمركبات السامة للذباب كانت فقـيرة فى مناهضتها للإنزيم (داى ميثيل كارباميك فلوريد) .

وربما ترجع عدم سميتها الجيدة كمناهضات للإنزيم إلى تمثيلها الســـريع بالجسم أما السموم الفقيرة في مناهضتها للإنزيم ربما تكون فعالة ضد الإنزيـم فى الذباب أكثر منها فى حشرة النار (Electric eel)

والتعرض لتركيزات عالية منها يؤدى لتكويـــن نيـــتروزامين المســـرطن Carcinogenic . ومتبقيات أفراد هذه المجموعة من السموم لا تتجمـــع حيويـــا (Not- Bioaccummlated) بالدهون أو تخزن بها كما أنها لا تفرز بلبن الأمـــهات الثديية .

كذلك فلدرجة ذوبانها فى الماء والتى تفوق مثيلتها أفراد مجموعة الســـموم الفوسفورية العضوية والكلورونيـــة العضويـــة وتـــتراوح بيـــن ٤٠-٣٧٠٠ مللج/لتر ماء (جزء فى المليون) وهو ما يؤثر على سلوكها البيئى .

جدول رقم (١٥-٢): السمية المتخصصة لبعض أفراد الكاربامات على الثدييات والحشرات

المركب	الجرعة القاتلة للنصف للفئران (LD_{50})	الجرعة القاتلة للنصف (سطحيا)		
		الذباب	نحل العسل	الصرصار الالمانى
ميثيل كارباميت:				
أورثو أيزوبربيل فينيل	٥٠٠	٩٥	٢,٨	١٣٠<
أورثو بروبكسى فينيل	٢٥٠	٢٦	٠,٨	١١
ميتا أيزوبروبيل فينيل	١٦	٩٠	١,٠	١٥
ميتا بيوتيل فينيل	٣٠	١٠٠	٠,٦	٥٢
ذكتران	٦٠	٦٠	٠,٦	١٣٣<
ميزرول	١٠٠	٢٤	١,١	١٣٣<
كارباريل	٥٤٠	٥٠٠<	٢,٣	١٣٣<
داى ميثيل كارباميت :				
ديميتلان	١٥٠	٣,٢	-	-
أيزولان	١٣	٢٥	١٣	-
بيرولات	٩٠	٣,٢	١٣	-

و تسبب أفراد هذه العائلة أيضا (عائلة مشتقات حمض الكرباميك) عند وصولها للدم فعل سالب (Negative action) على نظام (Neuro humoral system) ونظام الإندوكرين : الغدد الصماء كما أن لها فعل مقبط سام على النمو الجنينى (Embryo toxic) كذلك فعل تشوهى (Mutagenic effect) ويقل الفعل والفاعلية البيولوجية للأفراد بإستبدال ذرة الهيدروجين الثانية

$$\underset{\text{سام}}{R\text{-}CO\text{-}NHCH_3} \longrightarrow \underset{\text{أقل سمية}}{R\text{-}CO\text{-}N(CH_3)_2}$$

وأفراد هذه العائلة ثابتة لفعل أشعة الشمس ومقاومة للتخزيـن بالوسـط المتعادل والحامضى وتتحل بالوسط القلوى حيث تنفصـل منـها مجموعـة الآريل وتتحول لفينولات وبتتابع التحول تصل فى النهاية الى ثـانى أكسـيد الكربون وأمينات بسيطة حيث تبلغ فترة بقاءها بين ١٤-٤٠ يوم ، كما تحلـل مائيا بإنفصال باقى الحمض (R-CO-NHCH₃) وتكوين فينولات حـرة ولـهذه جهد مناهض للإنزيم لكنها أقل ثبات وتحدث هيدروكسـلة الحلقـة وتقـترن بالجلوثاثيون تمهيدا لطرحها خارج الجسم .

وتزداد سمية مثل هذه المواد بإضافـة المـواد المنشـطة (Synergism) كالبرونيل بيوتوكسيد أو السيسامكس أو السيسامين ، حيـث تـؤدى لزيـادة الفاعلية البيولوجية لأفراد هذه العائلة خاصة مع السلالات المقاومة لها .

هنا يظهر تساؤل : لماذا العديد من المواد الكرباماتية مركبات ممتـازة كمثبطات للإنزيم : فاعلية بيولوجية عالية بينما المركبات الكرباماتية الطبيـة كالعقاقير الدوائية ليس لها فعل سام ؟

والسبب الممكن إفتراضه بدقة هو التقدم فى حالة المماكنات للفوسـفات العضوية المتانية ، فالحشرات لا تستخدم الكولين استيريز فـى الإتصـالات العصبية العضلية فالكولين استيريز الحيوى كله مركزى ويحمـى بواسـطة نظام حاجزى يعوق نفاذية الجزيئات المتأنية فكل الكاربامات الطبيـة متأنيـة (Ionized) أو مواد قابلة للتأين (Ionizable) ولهذا تأثيرها بسيط على الحشرات .

ولم يظهر إفتراض للأن بأن الكربامات يمكن وأن تسبب نـزع الميليـن (Demyleination) حيث لوحظ تأثير طفيف للكارباريل على نزع الميلين .

والجدول التالى رقم (١٥-٣) يعطى فكرة عن بعض أفراد السموم مـن هذه العائلة وصفاتها المحدوة للسمية .

جدول رقم (٣-١٥) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض ن-ألكيل (آريل) كرباميك

الأثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثرة المتبقي طويل	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٢٩٧ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي للإنزيم سميته المزمنة ضعيفة وله تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٢و باللبن ٠,٠١و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر ٥-١٠وبالثمار الموالح٧وبالبذور الذيتيةو النقل٠,١ يذوب في الماء بمعدل ٠,٠٠٤% (٤ مللج/لتر) و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي	كارباريل : سيفين: Carbaryl Sevin 1-naphthyl – N-methyl carbamate OCONHCH$_3$
أثره المتبقي متوسط فترة نصف الحياة ٤٠يوم/رقم هيدروجيني ١٠ و١١يوم /رقم هيدروجيني ١١	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٩٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي قوي للإنزيم له سمية عالية علي الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢ الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر الجذرية٠,٥ وبثمار التفاحية ٣,١وبالثمار الحجرية ١,٣ يذوب في الماء بمعدل ٢-١٠ جزء في المليون و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي و ينتج بارا فينول و ثابت بالوسط الحامضي و مقاوم بالوسط المتعادل	البروبكسر :البيجون :أوندن Propoxure :Baygon : Undon Iso-propyl phenyl methyl carbamate OCONHCH$_3$ OCH(CH$_3$)$_2$
أثره المتبقي متوسط	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم --مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط غير عكسي قوي له سمية عالية علي الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ الحد المسموح به باللحوم ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥و بالبيض و الدواجن ٠,٠٥ والخضر ٠,١ وبالثمار التفاحية ٠,١وبالثمار الحجرية ٠,١و بالحبوب الذيتية و النقل ٠,١ يتحلل في الوسط القلوي	فيوردان : كاربوفيوران : Furdan: Carbofuran CH$_3$C CH$_3$C O OCONHCH$_3$

الأثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثـرة المتبقـي طويل	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعـة القاتلـة للنصـف للفـئران بـالفم ٢٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم وله تأثير جهازي الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به باللحوم الحمراء ٠,٠٥ و باللبن ٠,٠٥ و بـالبيض و الدواجـن ٠,٠٥ والخضر ٠,١ وبالثمـار التفاحيـة ٠,١ وبالثمـار الحجرية ٠,١ بالبذور الذيتيةو النقل ٠,١ يذوب في الماء بمعدل --- و يذوب في المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي ومقاوم بالوسط المتعادل وعند إزالة مجموعة ميثيل يتكون المركب أمينـو كارب : ميتاسيل (Amino carb : metacil) و سميته منخفضة للثدييات و ذوات الـدم الحـار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بـالفم ٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم لـه سمية عالية علي الحيـاة البريـة و الطيـور و الأسماك و النحل	مكسا كاربامات :ذكتران **Mexa carbamate : Zectrane** CH_3 ; O ; $(CH_3)_2N$; $OCNHCH_3$; CH_3 CH_3 ; O ; $(CH_3)_2N$; $OCNHCH_3$
أثـره المتبقـي طويل	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعـة القاتلـة للنصـف للفـئران بـالفم ١٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبـط عكسـي قـوي للإنزيم له سمية عالية علي الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠١ الحد المسموح بـه بـاللحوم الحمـراء ٠,٠٥ و بـاللبن ٠,٠٥ و بـالبيض و الدواجـن ٠,٠٥ والخضر الجذرية ٠,٥ وبثمار التفاحية ١,٣ وبالثمار الحجرية ١,٣ يذوب في الماء بقلة فـي المـاء و يـذوب فـي المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	ميثيو كـارب :ميركـابتويورون :مصرول **Methio carbamate : Mercaptouron : Mesurol** H_3C ; CH_3S ; $OCONHCH_3$; H_3C

أثــره المتبقــي التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثــره المتبقــي متوسط	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعــة القاتلــة للنصــف للفــئران بــالفم ١٥٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحد المسموح به يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون فــي الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي وفي وجود الأكســيجين ألي داي إيثيل أمين	ديميتان : Dimetan O H_3C —OC(O)N$(CH_3)_2$ H_3C
له أثر تراكمــي ضعيف	سميته عالية للثدييات و ذوات الدم الحــار فتبلــغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١ مللج/كج له تأثيرلامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢ الحــد المســموح بــه فــي هــواء منطقــة عمل MACwz ٠,٢ الحــد المســموح بـــه بـــاللحوم واللبـــن والبيض٠,٠٥ وبالنقل والخضر الدرنيــة ٠,٠٥ و بالورقية ٠,١ وبالثمار التفاحية٠,١ ويـــالموالح والخوخ ٠,٥ يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	بريمور : بريميكارب Primor : Primicarb CH_3 O—CO—N CH_3 CH_3 5 4 3N CH_3 CH_3 6 1 2 N N CH_3
	سميته عالية للثدييات و ذوات الدم الحــار فتبلــغ الجرعة القاتلة للنصــف للفــئران بــالفم ١١-٢٣مللج/كج له تأثيرلامس ومعدي و مثبط عكسي قوي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية والطيور و النحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٢٥ الحــد المســموح بــه فــي هــواء منطقــة عمل MACwz يذوب في الماء بمعدل ٢٧٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية	أيزولان :Isolane O $(CH_3)_2$ N C O N N

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	أثره المتبقي و التراكمي
فيتافاكس: كاربوكسيم **Vitavax : Carboxim** O CH₃ S CONHC₆H₅	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٣٢٠ مللج/كج له تأثيرلامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية على الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يذوب في الماء بمعدل ١٧٦ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	أثره المتبقي متوسط له أثر التراكمي
كاربين : باربان : كلورينات **Carbyne : Barban : Chlorinate** NHCOOCH₂ C ≡ CCH₂Cl Cl	سميته منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٦٠٠-١٠٠٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي و تأثير ملهب للجلد له سمية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI يذوب في الماء بمعدل ١١٥جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي مائيا لتأثرة بالرطوبة و الحرارة	أثره المتبقي طويل
بنيوميل : بنلات **Benomyl : Benlate** CONHC₄H₉ N C - NHCO₂CH₃ N	سميته منخفضة للثدييات وذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٠٠٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي و مثبط عكسي قوي له سمية عالية على الحياة البرية و الطيور و الأسماك والنحل الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠١ يذوب في الماء بمعدل ٣,٨ جزء في المليون في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي مائيا مكونا كاربندازيم**Carbendazim**	أثره المتبقي طويل

٢-أفراد عائلة مشتقات حمض الثيوكارباميك :

(Thio carbamic acid derivatives)

مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية لمشتقات حمض الثيوكاربـاميك (S-CO-N) و تعمل كسموم حشـــرية (Insecticides) ونيماتوديـــة (Nematicides) وحشائيشة (Herbicides) كمواد مضادة للتمثيل بالحشـــائش (Anti metabolism) علاوة على إرتباطها بالأحماض الأمينية فتركيبها وكما سبق تماثل التركيبـــة العامة للاحماض الأمينية من حيث إحتواء جزيئاتها على مجموعة أمين (NH) و كربونيل (-CO-) والمتوقفة بدورها على نوعيـــة الحمـض المشـــتقة منـــه والقادران على تكوين روابط هيدروجينية مع كلا من المكونات الكهروســالبية و الكهروايجابية للبروتين وأيضا إرتباطها بالجلوكوز فتثبط النمـــو فتأثيرهـــا يماثل تأثير الكوليسيسين (Colchicine) حيث تؤثر على الأعضاء المرســـتيمية خاصة على إنقسام الخلية (miotic) حيث تتضطرب عمليات الإنقسام الخلـــوى وتزيد من عدد إنقسامات الكروموسومات وبالتالى (Polyploids)أي أن لها فعل منظم للنمووكسر طور السكون وجفاف الثمار وعدم انبات البذور والـــبراعم لتأثيرها المثبط على انقسام الخلية مسببة خلل بالانقسام الاختزالى .

كما أنها تحدث إضطراب وتثبيط لعملية الفسفرة التأكســـيدية فتثبيطـــها للفسفرة يحدث خلل فى عملية إقتران الطاقة :تفـــاعل الفســـفرة التأكســـيدية : (Oxidative phosphorylation reaction) وإنخفاض جزيئـــات الأدينوســـين تـــراى فوسفات مما يؤدى لقلب ميزان الطاقة وإضطراب التفـــاعلات الميتابولزميـــة القاعدية . وكذلك تعوق ترتيب وتعاقب أحمـــاض الريبونيوكليـــك (RNA) أى التفاعلات الميتابولزمية أيضا .

كما أن لها تأثير تثبيطى على عملية التمثيل الضوئى : تثبيـــط تفـــاعل هيل (Hill reaction) وتثبيط عملية التنفس. كما أن لها تـــأثير مثبـــط لتمثيـــل البروتين وزيادة نشاط إنزيم الدياستيز والأميليز والإنفرتيز .

ويكون فعلها عن طريق الملامسة (Contact effect) فتقتل جميع الخلايـــا التى تصل اليها وبدون تفريق لتماثل الكيمياء الحيوية لكل أنواع الخلايا حيـــث يتوقف التخصص هنا على مقدرة المركب على النفـــاذ والتخلـــل وهـــو مـــا يستدعى معه التغطية الشاملة أو يكون فعلها جهازى (Systemic) وهنا تدخـــل عن طريق مسارين :

مسار دهنى : (Liqid route) : وهنا يكون لجزيئى المركـــب قابليـــة عاليـــة للذوبان فى الدهون فتخترق الكيوتيكل بصورة جزيئات غـــير متأينـــة محبـــة للدهون (Lipophilic) وهى فى نفس الوقت كارهة للمـــاء (Hydrophobic) أو فى صورة أحماض أو إسترات ذات وزن جزيئى عالى أو أملاح لأحمـــاض مع قواعد ضعيفة ولهذا تجهز فى صورة مركزات قابلة للإستحلاب فى المـاء ليسهل إختراقها للانسجة ذات الطبيعة الليبوبروتينية .

مسار مائى : (Aquous route) : وهنا يكون لجزيئى المركب قابليـــة عاليـــة للذوبان فى الماء وهنا تتحرك مع المركبات الغذائية فتصعد عن طريق خلايـا الخسب .

ويؤدى إرتفاع درجة الحرارة لتحلل هذه الإسترات خاصة القابله منـــها للتبخر والتطاير والإسترات الأكثر تطايرا أكثر فاعلية وعليه فطبيعة التطـاير والذوبان فى الماء ذات أهمية كبيرة فىإمتصاصها .

جدول رقم (١٥-٤) : أمثلة لأفراد عائلة مشتقات حمض الثيو كارباميك

المركب و تركيبه الكيميائي	معايير السمية	الأثر المتبقي و التراكمي
تيمك :ألديكارب Temik : Aldicarb 2-methyl-2-methyl thio propalo vinoxy -N-carbamate $CH_3SC(CH_3)_2-CH=NOC(=O)NHCH_3$	سميته عالية للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٠,٩٣ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية و النحل و المفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ويزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون الحد المسموح به في اللحوم واللبن ٠,٠١ وبالخضر الورقية و الدرنية و الجذرية والبذور الزيتية و النقل ٠,٠٥ و الحبوب النجيلية ٠,٢ يذوب بقلة في الماء و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أثره المتبقي متوسط
ميثوميل :لانيت Methomyl: Lannate S-methyl-N-carbamoyl oxy thio -carbamate $(CH_3)(CH_3S)C=NOCONHCH_3$	سميته عالية للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٧مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم له سمية علي الحياة البرية والطيوروالنحل والمفترسات الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٣ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب بقلة في الماء و يذوب بمعظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي خاصة مع أرتفاع الحرارة و الضوء	أثرة المتبقى قصير
آفادكس : ترايالات Avadex : Triallate S-(2,3,3-tri chloro allyl) di iso propyl thio carbamate $((CH_3)_2CH)_2NC(=O)SCH_2CCl=CCl_2$	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٣٠٠مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٨ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلي المشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٤٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أثرة المتبقى متوسط

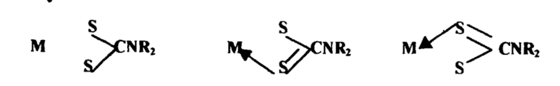
الأثر المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه الكيميائي
أثره المتبقي متوسط	سميته متوسطة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٦٥٧ مللج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو ٠,٠٠٢ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٢٥ يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد وبزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٨٠٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	أوردام : مولينات **Ordam :Molinate S-ethyl-N,N-hexa methylene thio carbamate**
أثرة المتبقي قصير	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١١٢٠ مللج/كج له تأثير لامس ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد و بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد للمشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بقله و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل في الوسط القلوي	فيرنام: فيرنولات **Vernam: Vernolate S-propyl di propyl -thio carbamate**
أثرة المتبقي متوسط	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٣٠٠ مللج/كج له تأثير لامس ومعدي ومثبط عكسي للإنزيم الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz يتأكسد للمشتق التأكسدي سلفوكسيد ثم بزيادة درجة الأكسدة تدريجيا يتأكسد إلي المشتق التأكسي الثاني سلفون يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية يتحلل سريعا في الوسط القلوي	بينثيوكارب : ثيوبنكارب **Benthiocarb : Thiobencarb S-(4-chlorobenzyl)-N,N-diethyl thio carbamate** $(C_2H_5)_2NCS-PhCH_2$

٣-أفراد عائلة مشتقات حمض الداى ثيوكرباميك

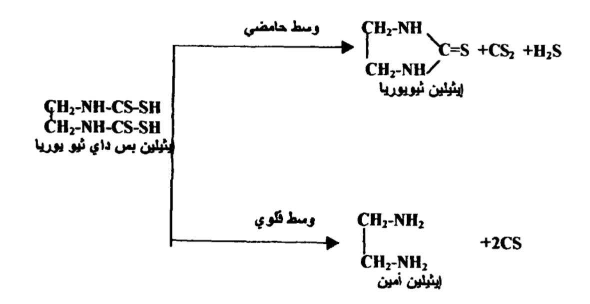
(Di thio carbamic acid derivatives)

وهى مجموعة من المركبات السامة الكرباماتية مـــن مشـــتقات حمـــض الداى ثيوكارباميك و تأخذ التركيبة : (R-S-CS-NR`)

وهى مواد ذات سمية منخفضة تزداد سميتها بالوســط القلــوى وتتحلــل بالوسط الحامضى مثل أملاح الزنك والنحاس والمنجنيز كحمض الإيثيلين بـس داى ثيو كارباميك والشائعة الإستخدام للوقاية من الأمراض الفطرية (Fungeal diseases) بالملامسة فتوقف النمو الفطرى (Genostatic action) وتوقف نشـــاطه الحيوى ولها فعل وقائى ، فتركيب هذه المشتقات المخلبـــى (Chelating agent) يجعل لها القدرة على الدخول فى التفاعلات مع المعــادن (Metals) بســـهولة نظرا لوجود مجموعة ($S-CS-NR_2$) لوجودها بصورة قابلة للتأين :



وحمض إيثيلين بس داى ثيوكارباميك غير ثابت وينـــهار بســـرعة فـــى الوسط الحامضى إلى إيثيلين ثيويوريا بينما فى الوسط القلوى إلـــى إيثيليـــن أمين :



وتلعب هنا المجموعة الإستبدالية المرتبطة بذرة النيتروجين بالمركبات ثنائية الألكيل للداى ثيوكارباميت دورها الفعال فى زيادة السمية فكلما قصرت السلسلة كلما زادت السمية (والعكس صحيح) ولكن فى نفس الوقت يزداد ميلها للذوبان فى الدهون وبالتالى زيادة درجة نفاذيتها خلال الغشاء البروتوبلازمى كذلك تزداد درجة سميتها بالوسط القلوى حيث أن الوسط الحامضى يساعد على زيادة سرعة التحلل خاصة لأملاح داى ميثيل ثيوكرباميت كما أن لدرجة أس تركيز أيون الهيدروجين (PH) أثره على معدل الأكسدة والإختزال (فوجد أن فترة نصف الحياة لمركب الثيورام هو ١٥ ثانية / pH=3 وتصل الى ٤٨ ساعة / pH = ٦

وأملاح حمض الداى ثيوكرباميك تتأكسد بسهولة حيويا لمجموعة إنزيمات السيتوكروم أكسيديز (Cytochrome Oxidases)

$$\underset{\text{داى ثيو كرباميك}}{HSC(S)-N(R_1R_2)} \xrightarrow{\text{سيتوكروم أكسيديز}} \underset{\text{كبريتيد داى ثيوكرباميك}}{(R_1R_2)N-(S)C-S-S-C(S)-N(R_1R_2)}$$

كما تمتاز بسميتها العالية للحيوانات من ذوات الدم الحار خاصة عن طريقى الفم والجلد .

أيضا تمتاز بعدم ثباتها فتحللها الضوئى (Photolysis) والحرارى والمائى خاصة بين حبيبات التربة والأنسجة النباتية يؤدى بدوره لإنخفاض أثرها المتبقى (Short Residual effect) مما يقلل من خطورة درجة سميتها .

وتنهار حيويا (Biotransformation : Metabolism) بالكائنات الحية الدقيقة والنبات إلى حمض داى ثيوكارباميك والذى يتفاعل بدوره مع المعادن الحيوية بالجسم كما سبق أو مجاميع الثيولو أو الكبريت أو السلفهيدريل (-SH) بالإنزيمات ، وغالبا ما تنهار مشتقاته فى مواجهة الظروف البيئية (Environmental conditions) خلال شهر ونصف ، جدول رقم (١٥-٥) .

كما يؤدى طهى (تسخين) المنتجات الغذائية المحتوية على متبقياتها إلى مكونات متطايرة مثل ثاني كبريتيد الكربون (CS_2) وداى هيدروجين سلفيد (H_2S) وداى ميثيل أمين وإثيلين ثيويوريا و الأخيرة مركب ثابت وتنهار فقط بتعرضه لعوامل التحلل الضوئى .

جدول رقم (٥-١٥):أمثلة لبعض أفراد عائلة مشتقات حمض داي ثيو كارباميك الشائعة الإستخدام

المركب و تركيبه البنائي	معايير السمية	اثره المتبقي و التراكمي
زينب : دايثين **Zineb : Dithan** **Zink ethylene bis di thio carbamate** S H_2C - NH - C - S Zn H_2C - NH - C - S S	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ١٨٥٠ مللج/كج له تأثيرلامس ويسبب حساسية في الجلد (allergic- asthmatic) ومثبط عكسي للإنزيم و تأثير مطفر(Mutagenic) و تشوهي للجنين (Embryotoxic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٥ الحد المسموح به في المنتجات الغذائية ٠,٦ و الحبوب ١,٠ يذوب بالماء بمعدل ١٠ جزء في المليون و يذوب في معظم المذيبات العضوية خاصة البيريدين ينهار بالوسط الحامضي إلى CS_2	أثره المتبقي طويل
فابام : ميثام **Vapam : Metham : Karbation** **Sod. –N- methyl di thio carbamate** S CH3NH — C — SNa	سميته متوسطة للثدييات و ذوات الدم الحار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٤٥٠ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم و له سمية جلدية و عزمنة ضعيفة وله فعل ملهب على الأغشية المخاطية . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI ٠,٠٠٤ الحد المسموح به في هواء منطقة عمل MACwz ٠,٠٥ يذوب في الماء بمعدل ٣٠ جزء في المليون و يذوب في الماء بمعدل ٧٢٢٠٠٠ جزء في المليون معظم المذيبات العضوية يتحلل وينهار مائيا إلى CH3-NCS	أثره المتبقي ضعيف

أثره المتبقي و التراكمي	معايير السمية	المركب و تركيبه البنائي
أثـره المتبقـي متوسط	سميته متوسطة للثدييات و ذوات الـدم الحـار فتبلغ الجرعة القاتلـة للنصـف للفـئران بـالفم ١٦٦ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسـي للإنزيـم و تـأثير مطفر (Mutagenic) الحد المسموح بتناوله يوميا ADI الحـد المسـموح بـه فـي هـواء منطقـة عمل MACwz يذوب بقلة في الماء و يذوب في معظم المذيبـات العضوية	ثيوكارب : لارفن **Thiocarb : Larvin** **N,N-[thio bis(methyl thio) carbonyl] bis bis dithio carbamethanimido dithioate**
أثـره المتبقـي ضعيف	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الـدم الحـار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم ٨٥٠٠ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحـد المسـموح بـه فـي هـواء منطقـة عمل MACwz . لا يذوب في الماء و يذوب في بعـض المذيبـات العضوية غير ثابت بالمحاليل القلوية و الحامضية	أنتراكول : بروبيونيب **Antracol : Propioneb**
أثـره المتبقـي طويل وله فعل تراكمي	سميته منخفضة للثدييات و ذوات الـدم الحـار فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بـالفم ٨٦٥ مللج/كج له تأثيرلامس ومثبط عكسي للإنزيم و له سـمية جلدية (Dermatitis) . الحد المسموح بتناوله يوميا ADI هو الحـد المسـموح بـه فـي هـواء منطقـة عمل MACwz ٠,٥ .. مستوي الأمان له في المواد الغذائية صفر يذوب في الماء بمعدل ٣٠ مللج/لتر و يذوب فـي معظم المذيبات العضوية يتحلل مائيا في الوسـط الحـامضي اكـثر مـن القلويكما ينهار بالعوامل المؤكسده إلـي حمـض كبريتيك و ثاني أكسيد الكربون ويتحول بالوسـط القلوي إلي تترامثيل ثيورام داي سلفيد ثـم إلـي داي ميثيل داي ثيو كربامات	ثيرام :أراسان **Thiram : Arasan** ***Bis-(dimethyl thio* carbamoyl)disulfide** $(CH_3)_2N-\overset{S}{\overset{\parallel}{C}}-S-S-\overset{S}{\overset{\parallel}{C}}-N(CH_3)_2$

كما تتميز هذه المشتقات بدرجة من التراكم الحيــوى (Bioaccumulation) الخفيفة كما أن لبعض أفرادها تأثير توالدي أو تبرعمي (Blastomogenic)

ويؤدى إستبدال ذرة الهيدروجين المتصلة بكبريت الحمــــض بعنصــر معدنى كالزنك أو الحديد أو النحاس أو الزئبق أو الصوديوم تتكون مشـــتقات لها صفات طبيعية معينة (تتوقف الطبع على التركيبة البنائيــة للجزيئــى) أو بأصول عضوية (كالميثيل والإيثيل والبروبيل ...... تنتـــج مركبــات فعالـــة كسموم فطرية (Fungicides) لها تأثير لامس قوى على البكتريا كسموم بكتيرية أيضا (Bactericides) .

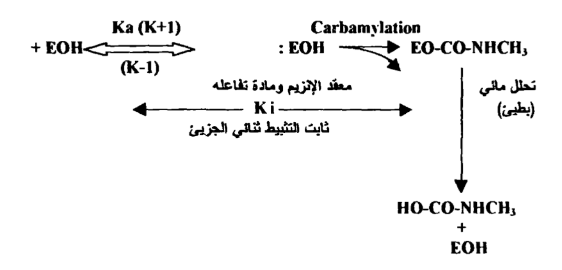
ويلاحظ أن فاعليتها البيولوجية للفطريات تختلف بـــإختلاف التركيبــة البنائية للجزيئى فتبعا لتصميم هذه التركيبة تتفاوت قتلها لنوع فطر عن آخــر حيث أن بعض الفطريات تحتوى فى تركيبها على بعض الأحماض الأمينيـــة أو المواد الضرورية للنمو تعمل كمواد مضادة لسمية هــذه المركبــات وقــد تؤدى لهدمه ولكن وبصفة عامة فإن النشاط أو الفاعلية البيولوجية (الســمية) لأفرادها كمشتقات لحمض الداى ثيو كرباميك تتوقف أساسا علـــى وجودهــا بصورة قابلة للتأين .

ميكانيكية (آلية) فعلها (Mechanism (Mode) of Action)

ويمكن التوقع (Anticipate) بأن النشاط التثبيطـــى العــالى للإســترات الكرباماتية العضوية لإنزيم الأستيل كولين استيريز والـــذى يحــدث نتيجــة تداخلات هيدروفوبية (Hydrophobic Interaction) لتكوين المعقد من الإنزيـــم - جزيئى المثبط الكرباماتى (Enzyme Carbamate Inhibitor Complex) فهى مركبات ذات ميل (Affinity : $Ka = K_{+1} / K_{-1}$) منخفض حيث أن تكوين المعقـــد يكــون متصل :

فتحدث عملية كربمة للإنزيم (Carbamylation) بتفاعل الجزيئى وإرتباطـــه مع مجموعة هيدروكسيل حمض السرين بالموقع الإسترانى للإنزيم من خلال عملية كربمة وتكون النتيجة تكون جزيئى إنزيمـــى مكريـــم (Carbamylated Enzyme) ويمثلها ثابت معدل كربمة هو (Carbamylation constant :Kc) وعنـــد حدوث عملية تحليـــل مـــائى بعـــد ذلـــك تحـــدث عمليـــة إزالـــة الكربمـــة (Decarbamylation) بمعدل ثابت تفاعل إزالة كربمة هو (K3) فينفرد الإنزيـــم

حر مرة أخرى ويمكن تمثيل ذلك بالمعادلة التوضيحية التالية ، شـــكل رقـــم (١٥-١) :.

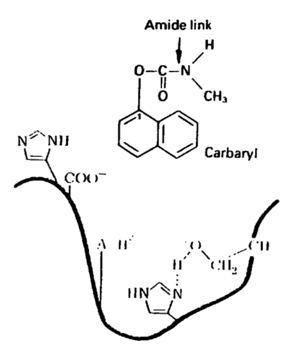


شكل رقم (١٥-١) :خطوات آلية فعل السموم الكرباماتية

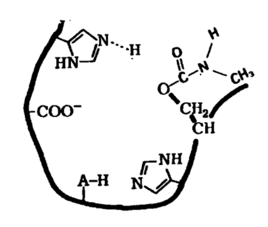
ويلاحظ أن تفاعل الكربمة تفاعل عكسى (Reversible reaction) وذلـــك بخلاف الحال مع السموم الفوسفورية العضوية و التي كـــان تفـــاعل غـــير عكسى (Irreversible reaction) وهنا يتمكن الإنزيم من إستعادة نشاطه مـــرة أخرى حيث يكون إرتباط جزيئى السم الكربامـــاتى بـــالموقعين الإســـتراتى والأنيونى معا (فى حين يكون بالسموم و الملوثات الفوســـفورية العضويـــة يهاجم الموقع الإستراتى فقط حيث يعمل الموقع الأنيونى على تحديد نوعيـــة المواد المهاجمة وهنا يكون معدل تكوين الإنزيم المكربم (EC) ، شـــكل رقـــم (١٥-٢) .

$$(EC)K_3 - (ECX)\,K_2 = d(EC)/dt$$

حيث أمكن إشتقاق المعادلة التوضيحية السابقة وكما اشتقت المعـــادلات السابقة من قبل وإن الإختلافات هنا هو الثابت k_3 (خطوة إزالـــة الاســـتلة الكربمة) وتكون المعادلة التجريبية هى:



(Enzyme – Carbamate Inhibitor Complex) معقد الإنزيم و المثبط الكرباماتي



(Carbamylated enzyme) الإنزيم المكربم

شكل رقم (١٥-٢) : رسم توضيحى بين خطوات تثبيط إنزيم الأستيل كولين استيريز بمركب كارباماتى عضوى

$K_3 + -t[K_2 / (I) / Kd + 1] = Vss-V/ Vss-V.$ لن

و لا تعتمد قيمة (Vss) على الوقت طالما وصل التفاعل للحالة الثابتة (Steady state) وهنا تكون ثابتة لأى قيمة من قيم (I) قبل الوصول للحالة الثابتة فإذا كانت (K_3) أقل بكثير من (K_2) فإن (Vss) سوف تكون صغيرة جدا .

وبالأخذ فى الإعتبار (Vo) والقيم الخاصة ب ύ والتى غالبا ما تكون أو % من .ύ وبفرض أن K_3 : Vss صغيرة جدا وتهمل فإن المعادلة السابقة تختصر للمعادلة التالية :

$[I/Kd + 1] \div K_2 = T / [V \div Vo]$ لن $= P$

وهذه الحالة تتعلق عمليا بكل السموم الفوسفورية والكرباماتية المثبطة والتى لها قيم (Ki) أكبر من ١٠ $^{-٤}$ مول $^{-١}$ / دقيقة $^{-١}$ / ٢٥° م .

وفى كثير من التجارب و مع الأخذ فى الإعتبار إستخدام الحالة الثابتة بحيث [I] << Kd و

$K_2 (I / K_d + 1)$ وهنا [I]Ki و بإستبدال Ki بالمقطع Kd / Ki نحصل على المعادلة التالية :

$K_3 + Ki (I) t - = Vss-V./Vss-V$ لن $= Y$

حيث Y : $y/t = Ks + Ki [I] -$

وبتوقيع قيم y / t مقابل [I] نحصل على خط مستقيم ، ميله = -Ki وقاطعة هو K_3

وهذه المعادلة تعطى K_3 , Ki حيث تقدير قيمة K_3 بتخفيف المثبط ثم يقاس معدل الإسترجاع:

معدل الإسترجاع (Regeneration) $= d(EC)/dt = [EC]K_3$

إذن $tK3 =$ لن $V-V. / ύ - V.$

حيث : .ύ هى السرعة قبل التثبيط

ύ : هى السرعة عند بداية الإسترجاع

V : هى السرعة عند الإسترجاع فى اللحظة (t)

وبتوقيع قيم لن (V.-ύ. / V.- ύ) مقابل الزمن (t) تحصل علـــى خــط مستقيم ميلة – K_3 وعند هذه الحالة الثابتة تكون (d (EC / dt = صفر

$$[EC]K_3 = [ECX]\ K_2$$

$$K_2/K_3 + (K_2/K_3)(I/Kd) = Vss / Vss\text{-}Vo$$

وبتوقيع قيم Vss (Vss-Vo) مقابل 1 / [I] نحصل على خط مستقيم والقاطع 1 / [I] الذى يعطى – (1/ Kd)

ولإستخدام المعادلة السابقة بالتجارب فإن قيمة [I] يجب وأن يقل (Kd) ومعدل K_2 / K_3 ولا يجب و أن يكون صغير للغاية وهـــذه الظـــروف تكـــون مناسبة للعديد من المثبطات .

ومعدل تحليل السموم الكرباماتية غير مرتبط بقيمة التثبيط (I_{50}) رغــم كونها تتميز بثبات عالى ونشاط متبقى لكنها عكســـــية مـــن حيــث تفاعلـــها وتثبيطها لجزيئى الإنزيم الذى يتمكن من فك الإرتباط مرة أخرى وإســـــتعادة نشاطه بدرجة أكبر وأسرع عما بالسموم الفوسفورية العضوية حيث تســــتمر فترة نصف العمر بها عدة دقائق بينما بالسموم الفوسفورية تصل لعدة أيام .

كذلك فإن ثابت معدل إزالة الكربمة (Decarbamylation) يســـتغرق وقــت قصير (دقائق) علاوة على أن درجة الموائمة أو الميل ليست كبيرة حيـــث تتوقف فقط على النواة الكرباماتية وليس على الجزء الإضافى (Rest part) كما بالسموم الفوسفورية العضوية .

وهناك أراء تشير لعدم حدوث عملية كربمة للإنزيم أى أن التثبيـــط لا يعتمد على وجود إنزيم مكربم وعملية التثبيط ما هى إلا تكوين معقـــد بيـــن الإنزيم والمثبط لإرتباطها بروابط إلكتروستاتيكية وقوى فان درفالس وبالتالى فهو تثبيط عكسى تنافسى يعتمد على المعقد المتكون لذا يتحلل المثبط بســرعة عالية وكلما زاد التركيز زادت السمية .

وتعد قيمة الميل (Ka) هى القوة الأولى لتقدير جهد التثبيط للإســـترات الكرباماتية وطالما أن خطوة الكربمة (Kc) تعتمد لحد كبير على الموائمة فـإن عملية الكربمة تحدث بثابت معدل أســــرع مـــن المركبـــات ذات الموائمـــة المنخفضة (Ka) للإنزيم .

ويلاحظ أن قيمة ثابت معدل الفسفرة (K_2) مــــع الســموم الفوســفورية متوسطة السرعة (٣٠/ دقيقة) أما قيمة ثابت معدل إزالة الفسفرة (K_3) فـــهى بطيئة لأبعد حد و بالتبعية يتراكم الإنزيم المفسفر (EOP) وقيـــم K_2 , K_1 , K_1 وتكون تحت المستويات العادية العملية فإن المعقد للإنزيم والمثبـــط(EOHPx) لن يكون موجود .

أما بالنسبة للسموم الكرباماتية فإن ثابت الكربمة (K_2) أكثر بطيء من السموم الفوسفورية (١/دقيقة) بالطبع فيبلغ (٠,٠٥ / د) وأيضا ثابت الموائمة (Ka) بطيئ وهذه القيم تؤدى لوجود مستويات قليلة من المعقد (EOH.Cx) ومستويات عالية من الإنزيم المكربم (EOC) تحت الظروف العملية ولكن أيضا إذا كان واحد منهم فى أى مرحلة من مراحل التفاعل زال المثبط (وليكن بالديالسيس) أو بالتخفيف العالى أو بالإمرار على السيفادكس فان الإنزيم يستعيد نشاطه بإنعكاس المعقد أو جزء منه وفى جزء آخر بواستطة إزالة الكربمة (K_3) والتى تساوى كما سبق (٠,٠٥ /د) وعليه يمكن حساب فترة نصف الحياة للكربمة وهى ٤٠ دقيقة حتى يتكربم كل الإنزيم وعليه يستعيد نشاطه فى عدة ساعات بالدياليسيس وعليه :

أ- من الطبيعى أن نجد أن بعض جزيئات من الإنزيم المثبط فى صورة (EOH - Cx) العكسية وبعض جزيئات الأنزيم المكربم تكون فى صورة (EOC) ولكونه يوجد فى صورة عكسية فإن تقدير التثبيط سوف يعتمد على تركيز المادة الأساسية للتفاعل المستخدمة فى التقدير وميلها للإنزيم فإذا أستخدمت مادة التفاعل لها ميل هائل كالأستيل كولين عند تركيز لحظى عالى $١٠^{-٢}$ مولر فإنه يمكن وأن تستعيد كل جزيئات الإنزيم فى المعقد المثبط (EOH. Cx) وعليه ينعكس التثبيط وذلك راجع إلى جزيئات (EOC) أما إذا أستخدمت تركيزات منخفضة $١٠^{-٥}$ مولر من مادة تفاعل ذات ميل عالى مثل خلات إندوفينيل فإن كل الجزيئات المكربمة (EOC) وكثير من جزيئات معقد الإنزيم والمثبط سوف تتورع للتثبيط الملاحظ .

ومن خلال هذه المناقشة يجب التذكر بأن الإنزيم المكربم يتميز عن الصورة المنعكسة (EOH . Cx) حيث أن الإنزيم المكربم (EOC) لا يحدث لها إزالة بالتحليل المائى ليعطى زيادة فى الإنزيم الأساسى ، ولذا فالإنزيم المكربم (تفاعل المكربمة) يظهر علي أنه عكسي من وجهة النظر الإنزيمية و طالما أنه غير عكسي من وجهة النظر هذه فإنه يكسر فى هذه الخطوة .

ب- وبالرغم من أن السموم الكرباماتية تشارك مع المثبطات العكسية لحساسية الدياليسيس وأن تركيز مادة التفاعل المستخدم فإن الإختلاف

هنا يكون فى كون التفاعل مع الكربامات متطور وينمو مع الوقت وهـــذه الطبيعة المتطورة مقيدة بعاملين :

- تكوين الإنزيم المكربم (EOC) والذى يشير لإعتمادة علـــى الوقــت فـــإذا أستخدم تركيز منخفض من مادة التفاعل الأساسية فـــإن وجــود المعقــد (EOH . Cx) يمكن تتبعة فهذا المعقد العكسى المتكون وغالبا لحظى يعنـــى أن (K_1) تكون سريعة لدرجة عدم إمكانية قياسها بينما (K_2) يمكن قياسها.
- لأن قياس قابت معدل التثبيط الكلى (K_2) نادر ما يواجهه بسبب عـــاملين حيث لحظة إضافة مادة التفاعل تعالج بواقعيـــة إعاقـــة تكويـــن المعقــد (EOH.Cx)) المتكون فيبدأ الإنزيم فى الإستعادة بإزالة الكربمة وفى حالـــة إزالة الكربمة (K_3) التى فترة نصف حياتها ٤٠ دقيقة فإنه فـــى خمــس دقائق فإن ٩٠% من الإنزيم المكربم تزال كربمته .

ت- والعامل الثاني هي خطوة الكربمة الكلية لا تحدث من الوجهة العمليـة ولشرح هذه النقطة سوف تعتبر الحالة التى تكون عندها تركـــيز المثبــط أكثر تركيزا (١٠٠ مرة) عند (Ka) وعليه فبمجرد حدوث إزالة الكربمـة فإن الإنزيم (EOH) ينتج ونحصل على تفاعل حلقي وتحت هذه الظـروف المفروضة فإن (K_{-1}, K_1) تكون سريعة لدرجة يهمل معها الإنزيم (EOH) ويصبح هذا النظام مستقر (Settler down) كما بالشكل التالي رقم (١٥-٣).

شكل رقم (١٥-٣) : نظام ثوابت آلية الكربمة

وعند تساوى المعدلات الحقيقة $K_3 = K_2$

$$(EOC)\ K_3 = K_2\ (EOH\ .\ Cx)$$

وعمليا وجد أن $(K_3)\ 20 = (K_2)$

وعليه فالحالة الثابتة يصل إليها عندما تكون :

$$(EOH\ .\ CX)20 = (EOC)$$

وهذا هو ما يكون عند حوالى ٩٥% من الإنزيم المكربــم و ٥% مــن الإنزيم فى صورة عكسية وعليه فالبرغم من أن الفوسفات العضويـــة تثبــط الإنزيم بالكامل لأن (K_3) تكون أكثر بطىء . والتنشيط الكرباماتى والمقـــاس بطريقة تركيز مادة التفاعل الأساسية العالى لدرجة أن معقد الإنزيم و مـــادة تفاعله (EOH – Cx) تتعكس و لا يكمل سيرة وليس من الصحيح قول ذلك فــهذا الموقف يمثل أتزان بين المثبيط والإنزيم ويمثل حالة أتزان ثابتة أصليـــة لأن الكربامات تخزن تتدريجيا وإذا كان التفاعل يشجع ليستمر أطول فـــإن كــل الكربامات سوف تخرب وتفوق كل جزيئات الإنزيم .

وبتحليل الإنحدار لمجموعة إستبدالات مركب فينيل ميثيل كربامات ثــم الحصول على المعادلة التالية للنشاط المضاد للإنزيم بالإستبدال فى الوضـــع بارا والذى أعطى أحسن توقيع للنتائج :

	n	s	r
للإستبدال أورثو:			
لو ١/I_{50} = ٣,٨٩٥ Es + ٢,٧٩٩ π + ٤,٢٤٦ δ + ٢,٥٤٢	٧	٠,٤٩٤	٠,٩٦٢
للإستبدال ميتا :			
لو ١/I_{50} = ٣,٨٩٥ Es + ٠,٧١٤ π + ١,٤٠٥ δ + ٤,٦١٨	٣٠	٠,٥٠٨	٠,٨٤٥
للإستبدال بارا :			
لو ١/I_{50} = ٣,٨٩٥ Es + ٠,٧١٤ π + ٠,٨٦٨ δ + ٤,٤٨٦	٢٣	٠,٣٩٩	٠,٨٣٩

وتظهر المعادلات الإرتباط الـــهيدروفوبى (π) والنشـــاط الكيميـــائى الإليكتروتى (δ) يلعبا دورهما الكبير فى التثبيط حيث كان تـــأثير الإرتبـــاط الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكترونى ومن هنا تتبين لنـــا أهميـــة النشاط والإرتباط الهيدروفوبى فى تثبيط الإنزيم .

- ففى حالة الإستبدال بالوضع أورثو : فإن التأثير الفراغى (E S) يعزى

إليه التثبيط كذلك وجد التأثير الهيدروفوبى أكثر معنوية عن التأثير الإليكتروني وبذا يكون التداخل الهيدروفوبى أهم من النشاط الكيميائى فى التثبيط .

- ففى حالة الإستبدال بالوضع ميتا و بارا: وتشير بأن الإستبدال بالحلقة والمؤدى لإنفراد إليكترونات للجزيئى (أى الأستبدال الذى يخفض نشاط التفاعل يؤدى لزيادة النشاط المناهض للإنزيم .

وبالتحليل المتتابع لإستبدال وحيد للمشتق ميتا و بارا ثم تحليلها معا فأعطت العلاقة :

لو $I_{50}/1$ = ٠,٦٥ π _ ٠,٩٥ δ + ١ x ٣,٥٠   n ٥٣   s ٠,٤١٥   r ٠,٨١٣

حيث (χ) هى الموضع و القيمة ١,٠ ترجع للمشابه ميتا ، والقيمة صفر ترجع للمشابه بارا فوجد أن (π) أكثر معنوية عن (δ) ، لذا فالمشتقات الإستبدالية ميتا تبلغ ١٥ ضعف بارا و هو ما يشير لأهمية الإرتباط الهيدروفوبى .

والجدول التالى بين ثوابت حركية (كينيتيكية) السموم الكرباماتية وبفحصها يمكن القول بأن ثابت معدل التثبيط (K_1) تقيس الجهد المناهض للإنزيم ويتم إستنتاجها من قيمة ثابتي الموائمة والكربمة (Ka , K_2) ، أما ثابت الموائمة (Ka) فيقيس مساهمة الميل فى التفاعل (مدى العكسية) و ثابت الكربمة (K_2) يقيس مدى مساهمة الكربمة وبوضوح فإن الإختلاف فى الجهد يرجع بالطبع للإختلافات فى الميل فقيمة (K_2) تكون مماثلة وكل هذه الملاحظات تحسب لصالح الموقف وهو أن المواد المكربمة وتأثيرات الإستبدالات المختلفة فقط هى المؤثرة على ثابت الميل (Ka) وليست قدرة الكربمة وهو ما يشرح بوضوح لماذا بيانات الإستبدال تبدو مساندة لوجهه النظر بأن تكوين المعقد هو ميكانيكية التثبيط كما موضح بالجدول التالى رقم (١٥-٦) .

جدول رقم (١٥-٦) : بعض الثوابت لمركب ميثيل و داى ميثيل فينيل كربامات كمثبطات لإنزيم كرات الدم الحمراء (بوفين)/ ٣٨°م

الإستبدال في الموضع أورثو	Ka/K₂= Ki د-١ مول-١	Ka	K_2 د-١
فينيل ميثيل كارباميت	٥,٤ x ١٠ ٢	٣,٩ x ١٠ ٢	١,٦
٣و٥-داي أيزو بروبيل فينيل	٤,١ x ١٠ ٥	٣,٤ x ١٠-٦	١,٤
أيزو بروبكس فينيل	١,١ x ١٠-٥	١,٥ x ١٠-٥	١,٠٥
٤-ميثيل ثيو -٣و٥-داي ميثيل فينيل	١,٩ x ١٠ ٥	٦,٧ x ١٠-٥	١,٢
كارباريل	١,٣ x ١٠-٥	١,١ x ١٠-٥	١,٣
فينيل داي ميثيل كاربامات	١,٥ x ١٠ ٢	١,٥ x ١٠-٣	٠,٢٢
٣و٥-داي أيزو بروبيل فينيل	١,٣ x ١٠-٤	٥,٨ x ١٠-٥	٠,٧٥
١-نافثيل (كارباريل)	٢,٦ x ١٠-٤	٩,٣ x ١٠-٥	٢,٤
١-أيزو بروبيل-٣-ميثيل-٥-بيرازوليل (أيزولات)	١,٦ x ١٠-٥	٨ x ١٠-٦	١,٣

وبالرغم من أن الإختلافات فى مقدرة المعقد تحسب للإختلاف فى الجهد وتحت تأثير ظروف التجربة فإن الصورة الوحيدة للمعقد تتبع الإنزيم المكربم لأن صيغة المعقد تنعكس بواسطة زيادة ضخمة فى مادة التفاعل المستخدمة باستخدام تركيزات منخفضة من مادة التفاعل (١٠-٥ مولر) يمكن تتبع الصيغة المحددة بسهولة ويمكن ان تكون نسبتها المئوية كبيرة من التثبيط الكلى :

فالصورة المعقدة + الإنزيم المكربم تحت ظروف مناسبة مع إستخدام تركيز مثبط (Ka) فإن ١,١ × ١٠-٥ مول من الكارباريل (الجدول السابق) وهنا ولعدة ثوانى فإن ٥٠ % من الإنزيم تكون معقد وكمية قليلة تتكربم .

ويمكن لأحد أن يحاور بأنه لو لم يمكن قياس المعقد المتكون وأنه تحت ظروف معينة كإستخدام تركيزات من المثبط أقل من (ka) أو تزيد قليلا

فلماذا لا تهمل وتقبل النظرية: بأن تتفاعل الكربامات العضوية مـــع الإنزيـــم بتفاعل ثنائى الجزيئى :

$$EOH + P\chi \longrightarrow EOP + H^{+} + X^{-}$$

حيث أهملت المعقد المتكون وكانت فى هذه الوقت كافيه لشرح العوامـــل المؤثرة على التثبيط الإنزيمى . ومن المهم هنا معرفة المماكن الصحيح مـــع التحلل المائى القلوي للفوسفات العضوية والكربامات العضوية

$$Cx \xrightarrow{OH} xOH + C^{-}$$

وكثير من الإختلافات فى المركب Cx مثل طبيعة المجموعة (x) والتـــى لها تأثيرها على المعادلتين السابقتين مباشرة ، كما أظهر ذلك العالم Aldridge فالمعادلة السابقة تفاعل إســـتبدالي نيوكليوفيلـــى فـــإذا أعتـــبرت مجموعـــة الهيدروكسيل (OH) مادة متفاعلة أو تفاعل إليكتروفيلى فأنها ستكون ملائمـــة للجدول السابق ، وبالتالى فإستبدالها بإستبدال إليكتروفيلى فإنه يسرع المعادلـــة الأخيرة وسيكون لها نفس التأثير .

والأجابة ستكون هنا أنه تحت نفس هذه الظـــروف يمكـــن لأى واحـــد تجاهلها فهذه النظرية تعمل تتبعات متطورة غير دقيقة للتتبـــع عندمـــا يزيـــد تركيز المثبط فهى تتبع فى أى وقت بأنه يمكن لأى فرد أن يشك فى تركـــيز المثبط (CX) أو الشك فى معدل تكوين الإنزيم المكربـــم (EOC) لأن هـــذا المعدل يحصل عليه بواسطة K (EOH) (CX) ، وعلـــى النقيـــض فالنظريـــة الأولي تظهر بأنه بمجرد ما يصل تركيز المثبط لاعلى من (Ka) فطبيعيا كـــل الإنزيم (EOH) تختفى وترتبط بالمعقد فى الصورة (EOH . Cx) لأن معـــدل تكوين (EOC) لا يمكن وأن يزيد مطلقا عن K_2 (EOH.Cx) ومضاعفة تركـــيز المثبط ليس له تأثير على معدل التثبيط .

ودعنا الأن وبإختصار نعتبر أن العلاقـــة بيـــن الـــتركيب الكيميـــائى للكربامات ونشاطها المناهض للإنزيم والتى تتضمن عمل الباحثين فوكوتـــو و ميتكالف (Fukuto & Metcalf) حيث أصبح من الواضح وببساطة أن القيمـــة النسبية : ثابت معدل تفاعل التثبيط (K I) و معدل ثابت التفاعل ولأن الميل

وبينما هى أحدى المكونات الوحيدة للمعـدل (Ki) ، فـالمتغير الأولـى فـى الاختلاف فى ثابت معدل التثبيط (ki) هو استخدامهم المناسـب وبـالرغم و حقيقة الإنزيم المثبط والذى لوحظ فى الصورة المكربمة وليست المعقد (EOH Cx) . كما أقترح فى مصطلح الميل حيث يمكن تلخيص مـا أشـار إليـه ، فالنتائج الكلية كانت قريبة من التوقيع الغير مكمل أو متمم للكرباميت للإنزيـم هو الإحتياجات السائدة للتفاعل المضاد للإنزيم أكثر من العوامل الإليكترونيـة والتى هى أكثر أهمية بالنسبة للفوسـفات العضويـة عـن أهميـة العوامـل الفراغية.

فالشكل الأمثل يظهر قريب للأستيل كوليـن ، وطالمـا كـون الأيونيـة المناهضة للإنزيم ليست مبيدات آفات (Pesticides) فإن المماكنات القريبة مـن الاستيل كولين مثل المركب (١) وهو مناهض قوي للإنزيم ولكن ليس مبيد أما المركب (٢) ليس مثبط جيد للإنزيم لكنه أقوى ٥٠٠ مرة عـن المركـب الغير مستبدل ولكن ليس له نشاط أبادى :

$$(CH_3)_3\overset{+}{N}-CH_2-CH_2-OC(O)CH_3$$

Acetylcholine

(I): $(CH_3)_3\overset{+}{N}$ – (benzene ring) – $OC(O)NHCH_3$

(II): $(CH_3)_3C$ – (benzene ring) – $OC(O)NHCH_3$

فمن الواضح أنه بالرغم من غياب إحتمالات الربط الكولمبية (Coulombic) بالمركب الثانى (٢) فإن الفراغنة متماثلة مع الأستيل كولين والتى تساعد فـى إنتاج مناهضة قوية للإنزيم والمحتملة لأن القوى الهيدروفوبيه لها أهميتها فـى إرتباط المجاميع مثل [$-N^+(CH3)3$] . [-C(CH3)3] للموقع الأنيونى .

والتتابع لأهمية هذه القوى هو :

- ففى حالة الميثيل فينيل كرباميت تتألكل عند أى موقع وترتيب إجتيازهـا هو

ترت بيوتيل = أيسوبروبيل > ايثيل> ميثيل > غيرمستبدل

وفى أية مركبات فإن الإستبدال ميتا يكون الأمثل من حيث مكان الإســـتبدال خاصة للمركبات ذات الجهد فمشتقات الأيزو بروبيل حيث يكون معدل الفعــل المناهض للإنزيم صفر : ١ ، 1 P.200 m

- وعلى النقيض فعند إحلال الألكوكسى الفينيل محل الألكيل فإن الموضـــع أورثو يكون الأمثل وبالنسبة لمشتقات الأيزربروبيل فإن الإحلال أورثـــو يكون ١٤٥ ، ميتايكون (١٠) وبارا يكون (١) وهذا متوقع إذا مـــا كـــان محل الأرتباط لجزء الألكيل فى الألكوكسى فى الموضع ميتا للكارباريل.
- والإنزيم المكربم سريع الإستعادة التلقائية :الإستشفاء (Recovery) عندمـــا تكون (x) مجموعة بارا نيترو ، وعليه فمن الأهمية بمكان هـــو ثبــات المركب ليظل بشكل معقد أطول فترة ممكنة ليحدث تأثيره الســام وكلمــا زاد تركيز المعقد الإنزيمى المثبط كلما زاد تأثيره السام فجزيئى المركــب السام يوجد على سطح الإنزيم وكلما طال الزمن وزاد التركـــيز المثبــط زادت السمية ، حيث ترجع السمية لمحصلة عاملين :

أ-نشاط جزيئى السم فى تثبيط الانزيم

ب-هدم المركب السام بفعل إنزيمات محللـــة بالجســـم (Carbamic esterases) لذا تضاف المنشطات (Synergists) كالبيرونيل بيوتوكسـيد (Piperonyl butoxide) والبيرونيل أيسوم لوقف هدم الجزيئى داخل الجسم وإبطال مفعول نظام فقد السمية .

sesamin

piperonyl butoxide

Sesamex

3,4-Methylenedioxypheny' benzenesulfonate

$Cl_3C-CHCl-CH_2C(=O)CH_2CHCl-Cl_2$

Octachlorodipropyl ether

وبإستخدام معادلة Main لإيجاد ثابت الميل (ka) وثابت الكربمة (K_2) حيث يرى أن التثبيط يعتمد على تكوين المعقد بين الإنزيـم والمثبـط الكربـاميتى المسبب للسمية وهى خطوة بطيئة فى تحولها للصورة المثبطة (EOC) فـى حين أن هذه الصورة (إنزيم مفسفر) بالنسبة للسموم الفوسـفورية العضويـة هى المسببة للسمية . ويعبر Main عن الأتزان الأول بثـابت الميـل (Ka) والمعتمد أساسا على الموائمة بعدها يقف أو يكتمل التفاعل عنـد أى خطـوة ويعبرعن ثابت الأتزان الثانى بثابت الكربمة (Carbamylation constant Kc: K_2)

أما العالم Aldridge فيعبر عن جزيئى المركب السام وجزيئـى الإنزيـم يتحدا ويكونا جزيئى الإنزيم المفسفر بسرعة وذلك بـالمرور علـى الإنزيـم المفسفر (EP) وبالتالى لا يهم خطوة الإتزان الأول فعند حساب ثابت الفسفرة (Phosphorylation Constant : Kp : K_2) وجد أنه ليس هو الأساس فـى سـميته الكربامات ، فمركبات عديدة لها تأثير مختلف فى السمية ولكنـها ذات ثـابت (K_2) متساوى لأن مجموعة الفينيل تخرج وتبقى نـواة الكربامـات وعليـه فليس لقيمة (K_2) أساس للسمية . فإذا كان الأتـزان الأول سـريع فيكـون للمركب تأثير قوى على الإنزيم ، أما إذا كان بطىء فـإن المركـب يعتـبر ضعيف ، كما أنه لابد من توافر شكل فراغى معين ينتج الموائمة بين جزيئـى السم والإنزيم لكى يثبت نفسه جيدا على سطح الإنزيـم ، فـالمركب سـريع الإنحلال والأقل ثبات هو المركب ذو التأثير البطىء مـن حيـث السـمية والعكس بالسموم الفوسفورية .

وبما أن: $[1/K_2 + Ka/K_2] - 1/I = \Delta t / 2.3 \text{ Log } V$ وبالضرب في i

$[1/K_2 + Ka/K_2]\ I = [\Delta t\ .\ I / 2.3 \text{ Log } V]$ و بما أن $K_2 / Ka = Ki$

$$i\ .\ 1/K_2 + 1/Ka = i/p$$

$$i/K_2 + 1/Ki = i/p$$

- والسموم الكرباماتية تتفاعل مع الإنزيم بالتثبيط التنافسـى والغيرتنافسـى وعلى ذلك فثابت التثبيط (Ki) يساوى ثابت الميل (Ka) فى نظرية العالم Main

- وعند دراسة العلاقة بين ثابت التثبيط (ki) وقيمة ثابت هامت (δ) وجـد أن :

أ- المجاميع الساحبة للإليكترونات (I -) لها قيمة موجبة (δ*) وقيمته منخفضة لثابت التثبيط (K i)

ب- المجاميع الطاردة للإليكترونات(I +): لها قيمة سالبة (δ*) وقيمته مرتفعة لثابت التثبيط (K i) فيزداد التثبيط .

- وحيث أن ثابت معدل الارتباط (K i) هى ثابت يعتمد على العاملين (E I) (E) (I)

$$(E) + (I) \underset{K\text{-}i}{\overset{Ki}{\rightleftharpoons}} (E\,I)$$

وجد أن ثابت معدل التفكك (Dissociotion contant : ki) تساوى :

$$Ki / K\text{-}i = [E]\,[I] / [EI] = Ki$$

فكلما زادت قيمة Ki كلما زاد التثبيط والعكـــس صحيـــح والمعتقــد أن الإنزيم المثبط [EI] تتكون مرة واحدة وبسرعة (K1) وتتحلل مرتين :

- مرة إلى [EI] وبسرعة (K_3) .
- مرة إلى [E] [I] وبسرعة (K_2)

وبما أن التفاعل من مرتبة الصفر ، لذا لا يمكن وضعهم بمعادلة واحـــــدة ومن هنا ميخائيلس فى الصورة :

سرعة الاختفاء / سرعة التكوين = $K_2 + K_3 / K_1$

أى أن المعادلة تعتمد على ثابت الأتزان K_2 , K_1(سرعة التفاعل العكسى)

وبما أن $K / K_3 + K_2 = 1 / Km$

إذن $1 / K_2 = 1 / Km$

وعندما تكون سرعة تكوين المعقد عالية أي أن قيمة (K1) كبيرة تكـون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله عالية .

وعندما تكون سرعة تحلل المعقد منخفضة أي أن قيمة (K2) صغـــيرة تكون قابلية الإنزيم لمادة تفاعله منخفضة .

إذن الموائمة (Affinity) = ثابت الميل = 1/Km

والجدول التالى يوضح مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث سمات تثبيط الإنزيم

جدول رقم (١٥-٧): مقارنة بين السموم الفوسفورية والكرباماتية من حيث تثبيط الإنزيم

السموم الفوسفورية العضوية	السموم الكارباماتية العضوية
• تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطىء (ساعات - أيام)	• تتم الإستعادة التلقائية لنشاط الإنزيم ببطىء (دقائق)
• العامل المهم فى التنشيط هو إعادة تنشيط ذرة الفوسفور	• العامل المهم فى التثبيط هو فترة تثبيت جزيئى المثبط على سطح الإنزيم
• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض كبيرة	• النسبة المئوية للموت نتيجة التعرض منخفضة لزيادة نسبة LD_{50}
• تفاعل الفسفرة غالبا ما يكون غير عكسى	• تفاعل الكربمة غالبا ما يكون عكسى
• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتى فقط	• التثبيط يكون بمهاجمة الموقع الإستراتى والأنيونى
• لا تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل	• تشفى الكائنات من التسمم بعد حدوث الشلل

الباب السادس عشر

العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة

العوامل المؤثرة على معدلات الكربمة
(Factors affecting Carbamylation)

ومن الوجهة الخاصة بالشلل (Parallelism) والتى أدت لمقارنـات بيـن السموم الفوسفورية والكرباماتية العضوية من حيث تثبيطـها للإنزيـم ممـا يجعلنا نتوقع بأن خطوة الكربمة (Carbamylation step) والتى يمثلـها ثـابت معدل التفاعل (K_2) سوف يكون لها نفس الحساسية للخواص الإليكتروفيليـة للإستبدلات كما في حالة الفوسفات وهذه الظـاهرة درسـت بغـزارة فـى مركبات الفينيل كربامات .

وبالرغم من الحقيقة والتى تتصل بالإستبدالات الإليكتروفيلية فى حلقـة الفينيل تزيد من التحلل المائى القلوى فى الإتجاه المتوقع فن قيم الكربمة (K_2) للمثيل كرباميت تظهر علاقة موجبة بين ثابت هامت (δ) والثـابت ثنـائى الجزئى (Ki) و بالتالى ثابت معدل الكربمة (K_2) لأن :

$(Ki) = Kd / K_2$ فى التجارب القصيرة والثابت Kd يكون ثابت .

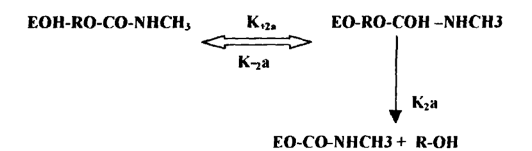
وكان معامل الإرتباط ٠,٧٨ وكان بين التحلل المـائى القلـوى والثـابت (Ki) هو ٠,٨٧

وبالرغم من عدم الوضوح من حيث صفة عدم الحساسـية للثـابت K_2 للميثيل كاربامات إلى تأثير هامت (δ) حيث كان هناك شك بـأن التفـاعل الكلى بين الفينيل ميثيل كربامات والإنزيم يماثل تماما مثيلـه مـع مجموعـة الهيدروكسيل (^-OH)

والتوقع الوحيد المقدم لشرح البارادوكس (Paradox) والذى تم إستنباطه من موقف مماثل فى التحليل المائى للاستياتيليد (*Acetanilide*) وأفـترض أن التفاعل الكامل لثابت الكربمة (K_2) يتقدم خلال خطوتين :

الاولى : بإعتماد موجب على ثابت هامت (δ)

الثانى : بإعتماد سالب عندما تكون (R) مجموعة فينيل .



والفرق بين مركبات الميثيل كربامات والداى ميثيل كربامات يكون فـى كون المتكون المتحلل أكثر سرعة فى مركبات الميثيل عن الإيثيـل ، فنسـبة المعدلات تبلغ ٢× ١٠ ^٦ فى بعض الحالات خاصة لأن الميكانيكية الخاصـة فى الميثيل كربامات تتضمن إزالة بروتون من المجموعة ($NHCH_3$)- وتكسـو إلى مجموعة ميثيل أيسوسيانات وهذا التسهل يمكن و أن يحدث فى التفـاعل مع الأستيل كولين استيريز .

كذلك تظهر علاقة واضحة بين الشـكل والحجـم والـوزن الجزيئـى للمركب السام وعلاقة ذلك بالفاعلية البيولوجية (درجة السمية) حيث تتيـح فرصة دخول الجزيئى السام وإنتقاله حتى مكان التأثير بالمستقبل البيوكيميـائى او الحيوى .

وغالبا ما تظهر الفاعلية العالية مع الحلقات العطرية مما يشير بجـلاء لأهمية تفاعل إرتباط هذه الحلقات وسطح المستقبل الحيوى ، فنجد أن فاعليـة مركب :

فينيل أيزو بروبيل -ن- ميثيل كاربامات تعادل ١٠٠٠ مرة قدر شـبيهه المركب أيزو بروبيل سيكلوهكسيل - ن- ميثيل كربامات :

OC(O)NHCH₃ – O–CHC₂H₅ (CH₃)   OC(O)NHCH₃ – S–CHC₂H₅ (CH₃)

كذلك لحجم ومكان الإستبدال بالحلقة تأثيره الملحـوظ علـى الفاعليـة البيولوجية فعند إستبدال هيدروجين فينيل - ن - ميثيل كرباما‌ت والإستبدالات التالية لها علاقة كبيرة مع زيادة قوى فان درفالس (Van der walls) خاصـة بالوضع أورثو ، جدول رقم (١٦-١) .

جدول رقم (١٦-١) :تأثير الإستبدالات المختلفة (حجم ومكان الإستبدال) والوزن الجزيئى لجزيئى السم على الفاعلية البيولوجية (السمية) :

المركب ومكان الاستبدال	pI_{50}	الموائمـة (Ka)	LD_{50}
المركب بدون إستبدال	٢×١٠^{-٤}	١	٥٠٠
أورثو - فلورو	$١,٦ \times ١٠^{-٥}$	١٢	٢٥٠
أورثو - كلورو	$٥,٠ \times ١٠^{-٦}$	٤٠	٧٥
أورثو - برومو	$٢,٢ \times ١٠^{-٦}$	٩١	٦٠
أورثو - يودو	$٨,٠ \times ١٠^{-٧}$	٢٠٠	٩٠

كذلك تزداد السمية للجزيئى السام الكرباميتى بزيـادة حجـم المجموعـة المستبدلة على النواة العطرية ن- ميثيل كربـاميت حيـث كـانت السـمية بالبيوتيل (ثانوى) أكثر من الأيزو بروبيل = ترت - بيوتيل > الإيثيـل > الميثيل ، ى تزداد الفاعلية البيولوجية (قوة المناهضة وتثبيط الإنزيم) بزيـادة طول السلسلة حتى البيوتيل ثم تقل بعد ذلك بزياتها .

كذلك تزداد سمية الجزيئى تبعا لمكان وضـــع المجموعـــة المســـتبدلة بالحلقة :

فالوضع ميتا (حيث تكون المسافة بين المركزيـــن الفعـــالين هـــى ٥ أنجسترروم

كذلك تزداد أيضا سمية الجزيئى الكرباماتى بالإستبدال الغير محـــب للدهون (Lipophobic) ، فالإستبدال المحب للدهون (Lipophilic) لا يزيد فاعليـة الإرتباط لزيادة حجم الإستبدال وتجاوزه عن الجهد المطلوب للتشبع بل تقـــل السمية ، ولزيادة السمية وتنشيطها يكون بإستبدال ألفا- ألكيل علـــى كحـــول البروبانول كما بمركب الكاربارِيل :

OH

O-CONHCH₃ → 1-naphthol (H_2O)

Carbaryl

O-CONHCH₃ (O_2)

4-hydroxycarbaryl

OH

كذلك تؤدى زيادة الوزن الجزيئى لجزيئ الملوث السام الكرباماتى وذلــك من خلال الإستبدال إلي إختلاف وتفاوت درجة السمية ونوعيتها وهـــو مــا يتضح من الجـــدول التـــالى رقـــم (١٦-٢) مـــع مركـــب الكربوفيـــوران (Carbofuran) :

جدول رقم (١٧-٢) : تأثير الاستبدالات بمركب الكربوفيوران من حيث تأثير الوزن الجزيئى على مستوى السمية

الإستبدالات محل ذرة هيدروجين مركب كاربوفيوران	LD_{50} للذباب بالفم (ميكروجرام/حجم)	LD_{50} للفئران (مللج/كج)
ثيو فينيل (S-phenyl)	٣,٧	٥٠-٢٥
فينيل	٤,٠	٢٠
بارا ميثوكسي ميتا-ثيو فينول(p-methoxy,m-thioph)	٥,٠	٢٥-١٠
أورثو توليل (o-Tolyl)	٦,٥	١٢٥-١٠٠
ذرة هيدروجين : كاربوفيوران (Carbofuran)	٦,٧	١٠
بارا-توليل ميتا-ثيو أورثو-ترت-بيوتيل	٩,٠	٧٥-٥٠
٢-كب و ٤- زيليل (2-S, 4-zylyl)	٩,٠	١٠٠-٥٠
ثيو فينيل(S-phenyl)	٩,٣	٥٠-٢٥
بارا-ثيو توليل (p-S-tolyl)	٩,٧	١٢٥-١٠٠
ثيو إيثيل (S-ethyl)	١٢,٨	١٥-١٠

حيث يشير السهم رقم: (١) الى أتجاه زيادة الفاعلية البيولوجية (السمية) لزيادة نسبة الذوبان فى الدهون (Lipophilic) فتمتص جزيئات السم سريعا بالجسم .

فى حين يشير السهم رقم (٢) لأتجاه إنخفاض السمية بالنسبة للثدييات (الفئران) وذلك لسرعة تمثيل السم بالجسم (Metabolism) .

أما السهم رقم (٣) فيشيرإلي إرتفاع درجة السمية نتيجة صعوبة تمثيل جزيئات السم بالجسم .

كذلك فقد أوضح ميتكالف وفوكوتو Metealf & Fukuto تأثير الإستبدالات فى مركب ألكيل -ن-ميثيل كربامات (Alkyl (R) - n – methyl Carbamate) والتى تتوافق وزيادة حجم مجموعة الألكيل الأستبدالة ، جدول رقم (١٦-٣) ، حيث كانت فاعلية البيوتيل (الثانوى) أكثر من الأيزو بروبيل والذى يتساوى مع ترت - بيوتيل وكلاهما أكثر سمية عن الإيثيل فالميثيل وهو ما يعزى تأثيره أساسا إلى قوى فان درفالس :

جدول رقم (١٧-٣) : تأثير الإستبدالات علي مركب الكيل ر - ن-ميثيل كرباماتات :

ر - ن-ميثيل كرباميت	I_{50}	الموائمة (ka)
المركب بدون إستبدال	٢×١٠^{-٤}	١,٠٠٠
$O-CH_3$	$١,٤ \times ١٠^{-٥}$	١,٤٠٠
$O-C_2H_5$	$١,٣ \times ١٠^{-١٦}$	١,٥٠٠
O-iso-propyl	٦×١٠^{-١٦}	٣٣,٠٠٠
O-sec. Butyl	$١,١ \times ١٠^{-٦}$	٠,١٨٠
$m- CH_3$	$١,٤ \times ١٠^{-٥}$	١٤,٠٠٠
$m-C_2H_5$	$٤,٨ \times ١٠^{-٦}$	٤٢,٠٠٠
m-iso propyl	$٣,٤ \times ١٠^{-٧}$	٥٩٠,٠٠٠
m-sec . butyl	$١,٦ \times ١٠^{-٧}$	٠,١٢٥
$P-CH_3$	١×١٠^{-٤}	٢,٠٠٠
$P-C_2H_5$	٣.٨×١٠^{-٥}	٥,٣٠٠
P-iso propyl	٧×١٠^{-٥}	٢,٩٠٠
$P- sec\ C_4H_9$	$١,٨ \times ١٠^{-٦}$	١١٠,٠٠٠

كذلك لوحظ أن درجة السمية تختلف تبعا لنوع ومكان الإحلال في الجزء الإضافى حيث تغير بعض الشيء من درجة السمية ، جدول رقم (١٦-٤)

$OC(O)NHCH_3$

R

جدول رقم (١٦-٤) : تأثير موضع الإحلال بالجزء الإضافى على نواة الكربامتية ® :

التغير فى المجموعة ®	I_{50}	2nd _ Const Hydrolysis مول$^{-١}$ ملل$^{-١}$
أورثو - كلورو	٥×١٠^{-٦}	٢٠٠٠
ميتا - كلورو	٥×١٠^{-٥}	١٧٠٠
بارا - كلورو	$٢,٤ \times ١٠^{-٥}$	١٠٠٠
أورثو - كلورو	٨×١٠^{-٤}	٣٠٠
ميتا - كلورو	١×١٠^{-٤}	٢٥٠
هيدروجين (المركب الاصلى)	٢×١٠^{-٤}	٢٤٠
أورثو - ترت- بيوتيل	٦×١٠^{-٦}	٢٨
ميتا - ترت - بيوتيل	٦×١٠^{-٧}	٤٠

حيث يلاحظ من الجدول ما يلى :

١-يعطى الوضع ميتا ألكيل أقصى سمية حيث المسافة بين كربون نواة الكربامات وكربون الألكيل ٤,٢ أنجستروم (وهى نفس المسافة بين الموقعين النشطين بالإنزيم) وتقل السمية بالوضع أورثو ثم الوضع بارا على الترتيب .

٢-الوضع بارا أنسب وضع لذرة الكبريت (كبيرة الحجم) خاصة عندما تتأكسد فالبرغم من إزدياد المسافة فى الوضع بارا إلا أن ذلك يسهل الإرتباط بالإنزيم ، أى أن شكل الجزيئى هو الأساس فى الإرتباط ، وتزداد المناهضة بزيادة حجم مجموعة الألكيل ويعزى ذلك لزيادة مقدرة الجزيئى على تثبيت نفسه جيدا بسطح الإنزيم .

٣-تزداد السمية عند وجود إستبدالين بالموضع ميتا حيث تعطى فرصة أكبر للإرتباط والتثبيت الجيد (أورثو داى أو تراى ميثيل) .

٤-تتقارب نتائج السمية للسلاسل المستقيمة والمتفرعة عند تساوى عدد ذرات الكربون بهما .

٥-الوضع أورثو يعطى سمية أقل لمجموعة الألكوكسى ثم يلية الوضع ميتا ثم الوضع بارا

٦-إستبدال المجموعة (R) بالإستبدالات التالية يكون ترتيب السمية بها كما يلى :

$$NO < CL < CH_3 < C_2H_5 < iso\text{-}C_3H_7 < C_4H_9 < -N(CH_3)_3$$

حيث تكمن قوة الإستبدال الأول فى الشحنة الموجبة على ذرة النتروجين (I_{50} = ١٠^-٨) لذا فهو سام للثدييات فقط وغير سام للافقريات (كالحشرات) فهذه الشحنة تعوق عملية النفاذية والتخلل خاصة بالحشرات

والإحلال لذرة الهالوجين يزيد من مناهضة الإنزيم كما يظهر بالترتيب التالى :

أورثو > ميتا > بارا

أما بالنسبة لنوع الهالوجين فتكون قوة المناهضة كما بالترتيب التالى :
الفلور > الكلور > البروم > اليود
(تبعا للزيادة فى القطر الذرى والحجم فى الفراغ)

ويعد تغير الكثافة الإليكترونية (بتغير تركيب الجزيئـــى) حـــول ذرة كربون نواة الكرباميك دورها الفعال فزيادة الكثافة الإليكترونية تقـــل معـــها فرصة تكوين رابطة الهيدروكسيل بمجموعة الســـرين بـــالموقع الإســـتراتى بالإنزيم وهو ما يتضح من الجدول التالى رقم (١٦-٥) .

جدول رقم (١٦-٥):تأثير زيادة الكثافة الإليكترونية على ذرة الكربون وقوة المناهضة للانزيم .

المجموعة	I_{50}	الأستيل كولين
$-CO-NH\ CH_3$	٣,٤ × $١٠^{-٧}$	١
$-CO-N(CH_3)_2$	٥ × $١٠^{-٥}$	١
$-CO-NH\ C_2H_5$	٤٦ × $١٠^{-٧}$	٢٥٠٦
$-CO-N(C_2H_5)_2$	٢ × $١٠^{-٥}$	٥٠
$-CO-NH\ CH_2C_6H_5$	١ × $١٠^{-٣}$	١

وغالبا ما تكون مشتقات حمض الكرباميك مناهضـــات للإنزيـــم لقـــوة سحبها لإلكترونات ذرة النيتروجين والتى تخلـــق شـــحنة موجبـــة جزيئيـــة (Partial Possitive Charge) على ذرة الكربون فتسهل إرتباطها بهيدروكســـيل السيرين .

$OC(O)NHCH_3$
$(CH_3)_2HC$

$OC(O)N(CH_3)_2$
$(CH_3)_2CH$

مثبط قوى المناهضة للإنزيم

مثبط ضعيف المناهضة للإنزيم

أما عند إستبدال حلقة البنزين المسطحة بحلقة سيكلوهكسان : الكرســـى (Chair) يقل النشاط السام لتلاشى الجذب (π – π hydrophobics) بيـــن حلقـــة الفينيل بالميثيل كرباماتى والموقع الأنيونى بالإنزيم .

كذلك فوجود رابطة الميثيلين بالحلقة كما فى مركب البيجـــون (Baygon) يقلل من النشاط السام لإنخفاض نشاط مجموعة الكربوكســـيل عـــلاوة علـــى التغير فى شكل الجزيئى وهو ما يقلل من مناهضة الإنزيم .

Ester link

Propoxur

Carbofuran

أيضا يؤدى تغير رابطة الإستر كاربامات إلى رابطة ثيول (C (O) - S) أو إلى رابطة ثيونو (C(S) O) أو إلى داى ثيو (- C (S) S) يقلل من النشـــاط السام المناهض للانزيم .

كذلك فالمركبات الحلقية غير المتجانسة فـــى صـــورة داى ميثيـــل و المركبات ذات حلقة الفينيل أو استبدالها بأحادية الميثيل تقل المناهضة للإنزيـــم وذلك لأن الفينيل كاربامات أحادى الميثيل أكثر موائمة للموقـــع الإســـتراتى بسطح الإنزيم وأكثر كفاءة فى إحدث الكربمة لمجموعة هيدروكسيل حمـــض السرين بسطح الإنزيم .

أما إستبدال مجموعة ن- ميثيل لمجموعة ن- إيثيل أو ن- فينيـــل أو ن- نتريل تؤدي إلي إنخفاض النشاط المثبط نتيجة نقص درجة الموائمة بيـــن الجزيئى الناتج وسطح جزيئى الإنزيم .

$$C_6H_5-CH_2 < C_6H_6 < C_2H_5 < CH_3$$

ولهذا مركبات الكاربامات الغير مستبدل بها ذرات هيدروجين (- CO–NH₂) ليس لها صفة مناهضة الإنزيم ولتحللها السريع وكلما حدث إســـتبدال كلمـــا زادت السمية وإنخفض معدل التحلل .

إستعادة :إستشفاء الإنزيم بعد عملية التثبيط :

يحدث الإستشفاء السريع للإنزيم بعد عملية التثبيط لأن خطوة إزالـــة الكربمة (Decarbamylation step) والتى يمثلها معدل ثابت التفاعل (K_3) أســـوع نسبيا من مثيلتها فى حالة السموم الفوسفورية العضوية.

وعليه يعتمد معدل سرعة التفاعل على طبيعة جزيئى نواة الكربامـــات (ميثيل كربامات غالبا أو داى ميثيل كربامات) وكذلك على نـــوع الإنزيـــم ولكنه لا يتفاوت كثيرا ففترة نصف الحياة للميثيل كربامات لإنزيم الأســـيتيل كولين استيريز فى :

فكانت بكرات الدم الحمراء (بوفين) / pH ٧ / ٣٨ ْم : ١٩ دقيقة
و كانت بمخ الذباب المنزلى / pH ٨ / ٣٨ ْم : ٢٤ دقيقة
و كانت بمخ نحل العسل / pH ٨ / ٣٨ ْم: ٢٦ دقيقة
و كانت بمخ حشرة الناز / pH ٨ / ٣٨ ْم: ٣٨ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للميثيل كربامات بالنسبة إلي :

إنزيم البيوتريل كولين بسيرم الحصان ٣,٦ ساعة
إنزيم البيوتريل كولين بسيرم الإنسان ٣ سنه

وهو ما يشير بوضوح لتفاوت درجة السمية بالنســـبة لنـــوع الإنزيـــم وبالتالى تفاوت معدل إستعادة الإنزيم لنشاطه مرة أخرى .

أما فترة نصف الحياة للداى ميثيل كربامات للأستيل كولين فى :

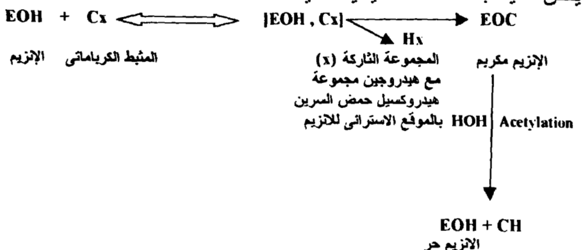
كرات الدم الحمراء (بوفين) / PH=٨/٢٥ ْم ٥٦ دقيقة
بحشرة النار / PH=٧/٢٥ ْم ٢٧ دقيقة
رأس الذباب / PH=٨/٢٥ ْم ٢٤٠ دقيقة

بينما كانت فترة نصف الحياة للداى ميثيل كربامـــات لإنزيـــم البيوتريـــل كولين استيريز فى

سيرم دم الحصان / PH = ٧,٤ / ٢٥ ْم ١٠٢٠ دقيقة
سيرم دم الإنسان / PH = ٧,٤ / ٢٥ ْم ٢١٠ دقيقة

وفى كثير من الحالات فإنـــه يمكـــن إســـراع خطـــوة إزالـــة الكربمـــة (Decarbamylation) والتى يمثلها معدل ثابت التحلل (K_3) بالمواد الحفازة وهو

ما يمكن تنفيذه ليس فقط خارج الجسم بل داخله (Catalystes) وهى ذات قيمة كمواد علاجية فى حالة التسمم فهذه المواد ذات طبيعة نيوكليوفيلة عالية (High Nucleophlic nature) تلعب دورها بهجومها على ذرة كربون الكرباميل (Carbamyl Carbon) وتستبدل جزيئى الكرباميل بنفسها مع جزئى الإنزيم وهنا تترك نواة المجموعة الكرباماتية جزيئى الإنزيم ليصبح حرا وهو ما يمكن تمثيله بالمعادلة التخطيطية التالية :



تمثيل السموم الكرباماتية بالجسم (Carbamate Metabolism)

وبالأخذ بعين الإعتبار تمثيل السموم الكرباماتية بالحذر الواجب المحافظة عليه ومن وحهة نظر التقدير الخاص بتقنية الهجرة الكهربية لألبيومين السيرم البشرى أحتوى على نشاط إنزيمى (Carbamtase عند أي معدل من البارانيتروفينيل كاربامات والكارباريل .

وهذا النشاط فقير فى الإنزيمات المحللة مائيا مثل إنزيم سيرم الكولين استيريز والأليستريز (Alliesterase) والأريل استيريز والكيموتربسين ولذا فمن المحتمل أن إنهيار الكربامات يمكن أن يلامسه بروتينات غير متخصصة وليست إنزيمية بالمعنى الحسى للكلمة ولكن يجب أخذ ذلك فى الإعتبار قبل التقدير بأن بعض الأنسجة تحتوى على إنزيم محلل للكربامات :

١ - إزالة الكربمة (Decarbamylation)

وهى ازالة مجموعة الكرباميك (-CO – NHCH3-) من المركب مـــن خـــلال عملية تحليل مائى يلامسها انزيم وهى من اكبر مسارات الهدم للســـموم ذات النواة الكرباماتية

$$\text{Zectran: } OC(O)NHCH_3,\ H_3C,\ CH_3,\ N(CH_3)_2 \longrightarrow OH,\ H_3C,\ CH_3,\ N(CH_3)_2$$

Zectran

٢ - الهيدروكسلة (Hydroxylation)

حيث تحدث عملية هيدروكسلة لإحدى مجموعات الميثيل المعلقة على ذرة النيتروجين كما بالمثال التالى :

$$OC(O)N(CH_3)_2,\ NO_2 \xrightarrow{\text{هيدروكسلة}} OC(O)N\begin{cases}CH_2OH\\CH_3\end{cases},\ NO_2 \xrightarrow{\text{ميكروسومات الكبد}}$$

بـــارانيتروفينيل داى ميثيل كربامات — بـــارانيتروفينيل ميثيل كربامات — بارانيتروفينال

ويلاحظ أن مركب البيرونيل بيوتوكسيد أو مركب (SKF525A) وبتركـــيز ١٠$^{-4}$ مولر يمكنه إعاقة التمثيل الميكروسومى حيث يعملا على زيادة تنشـــيط الفاعلية البيولوجية للجزيئى (السمية) .

Carbofuran $\xrightarrow[O_2]{NADPH}$ N-hydroxymethyl carbofuran

Carbaryl $\xrightarrow[O_2]{NADPH}$ Mixture of two monohydroxylated products

كذلك بجانب المركبين السابقين وجد المركبات التالية لها خاصة تنشيط الفاعلية البيولوجية من خلال إعاقة التمثيل الميكروسومى وهى :

١-مركب SKF525 – A: ٢ - داى ايثيل امينو ايثيل - ٢,٢ - داى فينيل فاليرات

٢-مركب MGK 28: ن-(٢- ايثيل هكسيل) -٥-يوريوثين - ٣,٢ داى كربوكسى ايميد

٣-مركب Lilly 18947: ٢-(٣,٥ - داى كلورو -٢ - بيفينيل أوكسى) ايثيل داى إيثيل أمين

٣-أكسدة كبريت السلسلة الجانبية (Oxidation of side chain Sulfur)

و فيها تتم أكسدة كبريت السلسلة الجانبية لنواة المركب إلي المشتق التأكسدي الأول : سلفوكسيد وبأستمرار الأكسدة يتحول إلي المشتق التأكسدي الثاني : سلفون و خلال ذلك تزداد السمية تدريجيا وتتفاوت الأختيارية وفي نفس الوقت تقل درجة الثبات تدريجيا :

$CH_3-S-C(CH_3)_2-CH=N-O-CONH-CH_3$ Aldicarb

$\downarrow$ NADPH $+O_2$

$CH_3-S(=O)-C(CH_3)_2-etc.$ $\xrightarrow[O_2]{NADPH}$ $CH_3-S(=O)_2-C(CH_3)_2-etc.$

Aldicarb sulphoxide — Aldicarb sulphone

٤-الأكسدة (Oxidation):

و هو ما يحدث مع مركب الذكتران حيث يتأكسد إلـــي ٦,٢-داى ميثيــل هيدروكينون وبزيادة درجة الأكسدة يتحول إلي ٦,٢ - داى ميثيــل بـــارا-بنزوكينون :

Zectran

3,5-Dimethyl-4-dimethylamino-*o*-benzoquinone

2,6-Dimethylhydroquinone

2,6-Dimethyl-*p*-benzoquinone

٥- الإختزال (Reduction):

حيث يتم إختزال نواة ذرة النيتروجين إلي مجموعة أمينو أو غلي ميثيــل أمينو

4-Methylamino-3,5-xylyl methylcarbamate

4-Amino-3,5-xylyl methylcarbamate

4-Methylformamido-3,5-xylyl methylcarbamate

4-Formamido-3,5-xylyl methylcarbamate

والخريطة التالية تمثل مسارات تمثيل مركبي الكاربايل و الكاربوفيوران فـــى الثدييات شكل رقم (١٦-١) و الشكل رقم (١٦-٢) علي الترتيب :

شكل رقم (١٦-١) : مسارات تمثيل مركب الكاربارايل في الثدييات

CARBOFURAN

ring hydroxylation | N-methyl hydroxylation

NADPH, O_2

3-hydroxy carbofuran

N-hydroxymethyl carbofuran

further oxidation?

3-keto carbofuran

3-hydroxy-N-hydroxymethyl carbofuran

شكل رقم (١٦-٢) : مسارات تمثيل مركب الكاربوفيوران

الباب السابع عشر

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية

آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

السموم الهيدروكربونية العضوية الكلور ونية
آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها :

(Chlorinated Hydrocarbons, Mode of Action and Nervous System Response)

تعد أفراد عـــائلات مجموعـــة الســموم الهيدروكربونيـــة العضويـــة الكلورونيه (المكلورة) مجموعة متنوعة من السموم البيئيـــة (Environmental toxicants) تأثيرها الأولى يكون على الجهاز العصبى ســـواء بالفقاريـــات او اللافقاريات فهى ذات تأثير لامس سام عصبى .

والسموم الهيدروكربونية العضوية المكلورة مركبات تختلف فى تركيبـــها البنائى ولكنها تتحد فى كونها مركبات هيدروكربونية عضوية أساس تركيبـــها البنائى الكيميائى هو عنصر الكربون والهيدروجين والأكسجين والكلور ولـــهذا تتمتع أفراد عائلاتها بالصفات العامة التالية :

١-مركبات تتمتع بدرجة ثبات عالية (High stability) سواء من حيث :

١-١-الثبات الكيميائى (Chemical stability):

وهو ما يتضح جليا فى مواجهتها لعمليات التحول الكيميائية خاصـــة عملية الأكسدة (Oxidation) والتحلل المـــائى (Hydrolysis) والتحلـــل الضوئى (Photolysis) حيث ترجع درجة ثباتـــها الكيميـــائى العـــالى لطبيعة الروابط الكيميائية بين الذرات المكونة للجزيئـــى كـــالروابط الكيميائية بين ذرات الكربـــون أو الروابـــط الكيميائيـــة بيـــن ذرات الكربون والهيدروجين او بين ذرات الكربون والكلـــور .... والتـــى تحتاج لكمية كبيرة من الطاقة لكسرها تصل إلي حوالى ١٠٠ كيلـــو كالورى فى حين ما تنتجه من الطاقة ٥ كيلو كالورى مع الأخذ فـــى الإعتبار أن معدل ثباتها يزداد أكثر بزيادة المحتوى الكلوروينى فـــى الجزيئى .

١-٢-الثبات الطبيعى : Physical stability:

حيث تتمكن جزيئات أفراد عائلاتها المختلفة مـــن البقـــاء لمـــدة طويلة فتتميز بفترة بقاء طويلة (Long Residual Effect) خاصة بين

حبيبات التربة حيث تصل فترة بقائها إلي مدة تـــتراوح بيـــن ٢-١٥ سنة كما تبقى فى المسطحات المائية لعدة شهور أو بالأسطح النباتيـــة أو بداخل الأنسجة لشهور وكذلك تراكمها فـــى المكونـــات الدهنيـــة بالأنسجة المختلفة .

٢-مركبات تتمتع بكونها فقيرة الذوبان فى الماء حيث يبلـــغ معـــدل ذوبانـــها النسبى (Relative stability) بين ٠,٠٢ -١,٢جزء فى البليـــون (part per billion: PPb) فى نفس الوقت تذوب وبدرجة عالية فى المذيبات العضويـــــة خاصـــة مذيبات الدهون .

ومن الجدير بالذكر فى هذا الصدد التنويه إلي دورها الـــذى تلعبـــه فـــى إنهاك (violate) الجهاز العصبى كســـموم عصـــبية لامســـة (Contact Neuro toxicant) من خلال أتزانها الدهنى فى أغشية الأنســـجة الدهنيـــة (Addipose Tissues) مما يعوق إنتقال نبضات العصب حيث يعتمـــد معـــدل إنتشـــارها بالأوساط البيولوجية (Biological media) على معدل توزيعها التجزيئى : زيـــت / ماء (Oil / Water – partition constant : π) وهو معيار يرتكز علـــى الصفـــات الطبيعية الليبوفيلية (Lipophilic Properties)

وتضفى الصفة السابقة على أفراد عائلات هذه المجموعة من المركبـــات خاصية التراكم الحيوى (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنيـــة بالأوســـاط البيولوجية مما يؤدى بدوره لتضخم حيوى (Biomagnification) حتى تصل فـــى النهاية لأنواع الكائنات الحية الراقية والمتربعة بقمم السلاسل الغذائية (Food chains : webs) .

فتركيزه الحيوى (Bio concentrations) فى الحيوانات والنباتـــات بالبيئـــة المحيطة ، وجدول رقم (١٧-١) فعل سبيل المثال مركب دوت (DDT) وممـــا كنانة (Analogus) كمركب ددا (DDE) ذو معامل التجزيئى العالى بين الدهـــن والماء لذا يتراكم بالأنسجة الدهنية دون ظهوره فى الأختبارات الكلينيكيـــة (السريريه) ولهذا يتركز فى دهون اللحـــوم والألبـــان ومنتاجاتـــها والبيـــض وقشور بيض الطيور كما تفرز فى لبن الثدييات عند إرضاعهن لصغارهن .

جدول رقم (١٧–١) : التركيز الحيوى لمركب ددت ومتبقياته فى الحيوانات والنباتات بالبيئة :

المكون البيئى	الكائن الحى الموجود بالمكون	كمية المتبقيات	
		القيمة القصوى	القيمة الدنيا
التربة:	ديدان الأرض	٧٣	٠,٦٧
	الخنافس	٢,٨١	٠,٣١
	البزاقات(Slugs)	٣,٧٠	٢,٣٣
المياة:	(sea sqiurt)	١٠٠٠٠٠٠	٢٠٠
	أرانب برية (sea hare)	٧٨٠٠٠	–
	بطلينوس(حيوان رخوي) Clam	٧٠٠٠٠	٦٠
	روبيان :جمبري (Shrimp)	٢٨٠٠	٢٨٠
	سرطان مائي (Crabs)	١٤٤	–
	سمك (cray fish)	٩٧	١٧
الغذاء:	القواقع (snails)	١٤٨٠	–
	بلانكتون(plankton)	١٦٦٦٦	٢٥٠
	الأسماك (fish)	٨٩٩٣٠٠	٥
	الطحالب (Algae)	٣٣	٠,٣٤
	النباتات المائية (aquatic plants)	١٠٠,٠٠٠	٠,٤٥
	طائر الحجل(pheasants)	٢,٩١	–
	ديك الخشب (wood cock)	٤,٥	٢,٦
	عقاب :نسرأصلع(bald eagle)	٢,١	–
	المخ (Brain)	٠,١	–
	الكبد (Liver)	١,٩	–
	الدهون(Fats)	٣٥,٧	–

و توجد وكذلك متبقياتها وبتركيز ١×١٠ -٥ جزء فى المليون (وتـــزداد نسبتها في الغبار الجوى فتصل ٣ وجزء فـــى المليـــون فـــى حيـــن تصـــل بالمسطحات المائية كالمياه العذبة ١× ١٠ -٤ جزء فـــى المليـــون والميـــاه المالحة بالبحار ١×١٠ -٦ جزء فى المليون وبالتربة بصفة عامـــة ١×١٠ -٢ جزء فى المليون وتزداد هذه النسبة (التركيز) بالتربة الزراعية فتصل فـــــى بعض الاماكن الى ٢ جزء فى المليون) وإذا ما أخذنا فى الاعتبار فى هـــذا الصدد درجة الثبات العالية والتى تتراوح لبعض أفرادها من ٣٠-٤٠ ســـنة وكذلك أيضا مقدرتها على التراكم بمكونات النظـــام البيئـــى Environmental) componants) والتراكم الحيوى فإنه يمكننا تصور مدى الخطورة التـــى تصـــل اليها تلوث مكونات النظام البيئى .

وتزداد الفاعلية البيولوجية لأفرادها (Biological activity) بدخول الحلقـات العطرية (Aromatic rings) فى التركيب البنائى لجزيئاتها مما يشـــير لأهميـــة الإرتباط بين هذه الحلقات وأستبدالها وطبيعة المستقبل الحيوى (Bioreceptor) أو المستقبل البيوكيمائى (Biochemical receptor)

٣-تتمتع مركباتها بإنخفاض معدل تطايرها بدرجة ملحوظـــة (Volatilization rate) حيث يصل إلي ١,٥× ١٠ مم ز / ٢٠°م

والنقاط الثلاث السابقة عندما تتجمع وتتوافـر فـــى تركيبـــه بنائيـــة لجزيئى فغالبا ما تتيح له أثر متبقى طويل في الوقت فإنها تظهر شكل وحجم جزيئى معين له أثره على كلا من الصفات الطبيعية والكيميائية للجزيئى وأثر ذلك على النفاذية والتخلل خلال جسم الكائن وإمتصاصه ووصولـــه لمكـــان التأثير (Site of action) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيميائى والذى غالبا ما يكـون بروتينى إنزيمى (يتركب فى بنائه الأولى من سلســـلة ببتيديـــة طويلـــة ذات ترتيب منظم ومتعاقب من الأحماض المرتبطـــة ببعضـــها بروابـــط ببتيديـــة وهيدروجينية وكبريتية مما يكسبها التركيب الثانوى والثالثى : البعـــد الثـــالث الفراغى المتخصص ، حيث تنشأ عن تداخل وتفاعل جزيئى المركـــب مـــع المستقبل تأثيرات سامة عكسية وغير عكسية (Reversible & Irreversible)

تتراوح بين روابط تساهمية أشتراكية تبلغ قوتها ١٠٠ كيلو كالورى / مــــول وهى أقوى من قوى التجاذب الإليكتروستاتيكى لذا ترتفع سميتها كثيرا لأغلـب صور الحياة فى حين أن الروابط الغير تساهمية (Non- covalent bond) لـــــها فرصة التفكك عقب الإنتقال والتوزيع وإعادة التوزيع مثـــل قـــوى الإرتبـــاط الأيونية وثنائية القطب .

١-عائلة مركب الددت ومتشابهاته ومماكناته (DDT, Isomers and Analogeus)

إستخدام مركب الددت وعلى نطاق واسع (Broad spectrum) ولفترة زمنية طويلة فى مجال مكافحة الآفات الحشرية والحيوانية علاوة على إستخدامه فى مجال الصحة العامة (Public Health) للتخلص من ناقلات الأمراض الوبائيـــة (Epidemiology disease vectors) كالتيفود والكوليرا والملاريا والطاعون وشـــجع ذلك تمتعها بدرجة سمية منخفضة للثدييات والحيوانـــــات ذات الـــدم الحـــار (Warm blooded animals) ولهذا لعب دوره السحرى المعجزة أثنـــاء الحـــرب العالمية الثانية كما وصفه تشرشل حيث أستخدم أثناه الحرب تعفـــيرا علـــى على روؤس جنود قوات الحلفاء للقضاء على ناقلات الأمـــراض (القمـــل - البراغيث) لحمايتهم من إنتقال التيفود والطاعون والتيتانوس بين أفراد جنـــود التحالف حتى ظل إستخدامه حكرا على الحلفاء أبان الحرب فقط .

فقد أشارت الدراسات بأن متوسط المأخوذ منه يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) خاصة من عائلة مركب الددت ومشابهاته ومماكناته بالشـــخص الأمريكى ٠,٠٣ مللج / ٧٠ كج / يوم .

وكما سبق فمتبقيات هذه المجموعة من المركبات تؤثـــــر كثـــيرا علـــى الصفات الطبيعية والكيميائية للتربة كما تؤثر على الميكروفونا بالتربة كذلـــك فلها تأثير سيئ على الطيور والأسماك والأعـــداء الحيويـــة (Natural enemis) لانتشارها فى الهواء الجوى ، جدول رقم(١٧-٢) .

وكما سبق تفرز هذه المركبـــات ومتبقياتـــها بلبـــن الأمـــهات الثدييـــه لصغارها الرضع كما أن بعضها ينتقل خلال المشيمة من الأم إلي الأجنة .

<u>جدول رقم (١٧-٢)</u> :تركيز السموم الهيدروجينية العضوية المكلورة فى الهواء :

المركب	هواء مدينة لندن (Abbott, 1966)	هواء مدنيـــــة Barbados (Risebrough) 67
بارا-بارا-ددت (p,p – DDT)	١٠ × ٣,٨ $^{-٣}$	١٠×٤,٥ $^{-٨}$
بارا-بارا-ددءا (P,P-DDE)	١٠×٧,١ $^{-٣}$	١٠×١,٤ $^{-٤}$
أورثو-بارا-ددت (O,P – DDT)	-------	١٠×٥ $^{-٩}$
بارا-بارا-ددد (P,P,DDD)	١٠×٣,٨ $^{-٣}$	١٠×٤,٣ $^{-٣}$
ديلدرين	١٠×٢,٦ $^{-٢}$	١٠× ٥,٤ $^{-٣}$

وتتحدد مسارات إنهيار أفراد هذه المجموعـــة (Degradation pathways) سواء أكان إنهيار طبيعى : تحول طبيعى (Transformation) أو تحول حيـــوى (Metabolism : Biotransformation) فى مسارات هى ،شكل رقم (١٧-١) :

أ- مسار هدمى بنزع جزيئى كلوريد الـــــهيدروجين (Dehydrochlorination) وذلك لقرب ذرة الكلور من ذرة الهيدروجين سواء أكـــان الـــهدم بفعـــل العوامل البيئية أو الكائنات الحية المختلفة خاصة الـــــهدم نتيجـــة الفعـــل الميكروبى (Microbial effect) أو بفعل إنزيم الديهيدروجينيز .

ب- مسار هدمى بإزالة ذرة الكلور أو أكثر (Dechlorination)

جـ- مسار هدمى بإدخال مجاميع هيدروكســيلية (Hydroxylation) والـــذى يؤدى لزيادة الطبيعة القطبية لأفراد هذه المجموعة وهو بدوره ما يسهل هـــدم المركب لمركبات أخرى غالبا ما تكون أكثر قطبية تمـــهيدا لإخراجـــها مـــن الجسم مثل المماكن ددا : (DDA)

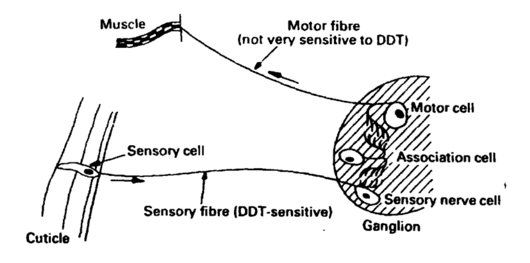
شكل رقم (١٧-١): مسارات هدم مركب الددت

ويلعب مركب الددت كمركـــب غـير مســبوق ومشـــابهاته (Isomers) ومماكناته (Analogues) دورها الأولي كسموم عصبية (Neuro toxicant) علـى محور الخلية العصبية الحسية أكثر من محور الخلية العصبيـــة المحركـــة و المغذية للعضلات المنقبضة (عدا التركيزات العالية) ، شكل رقـــم (١٧-٢) حيث تعزى سميتها لنفاذها وإنتقالها عبر الأغشية وقدرتها على حـث غشـاء محور العصب لنفاذية أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة ومن المثير للدهشـة أن أول من خلق هذا المركب هو الطالب زيدلر سنة ١٨٤١ ولم تكتشف خواصه السامة إلا على يد الباحث Paul Muller سنة ١٩٣٩ بشـــركة سـيبا جيجـى بسويسرا .

$$Cl-C_6H_4 + O=CH-CCl_3 + Cl-C_6H_4 \xrightarrow[(-H_2O)]{H_2SO_4} Cl-C_6H_4-CH(CCl_3)-C_6H_4-Cl$$

chlorobenzene   chloral

وكما سبق فجزيئات هذه السموم ذات سمية منخفضة للثدييات وذوات الـدم الحار وسمية عصبية لامسة عالية للكائنات الحيـــة المســتهدفة كالحشـرات والأكاروسات والحلم وناقلات الأمراض الوبائية فتؤدى لاثارة زائـدة (Hyper excitation) كاإرتجافات الجسم وزوائده ثم تشنجات مركزية وطرفيـة (central and periferal convulsions) وتخبط فى الحركة مع تكرار الوقـــوع ثـم تفقـد الحركة ببطئ فشلل فموت خلال ٢٤ ساعة لفشل فى عضلات التنفس .



شكل رقم (١٧-٢): شكل تخطيطى يوضح القوس الإنعكاسى (Reflex arc) والليفة الحسية الحساسة لمركب ددت

أما الأعراض الهستولوجية فتظهر فى صورة ذوبـــان مجـــارى الأليـــاف العصبية وتحلل الأنوية وخلايا المخ والعقـــد العصبيـــة وتكتـــل الكرومـــاتين النووى بالخلايا العصبية وتحلل أجسام جولجى وتخريب الألتقاءات العصبيـــة العضلية كذلك فأعراضها المزمنة (Chronic symptoms) تشير أيضا لتأثيرهــــا على الجهاز العصبى والمؤدى لتـــهيج معـــوى (Gastro Intestinal Irritiation) وفقدان الشهية (Anorexia) ودوران وغثيان (Nausea) ونقص بالوزن وإجـــهاد (Fatique) وأنيميا تؤدى لصداع (Headeche) لإضطراب المخ ومراكز الحركـــة بالقشرة المخية . كما تظهر تغيرات فى صورة مــــوت موضعـــى (Local necrosis) الكبد ونقص عدد كرات الدم البيضاء وتضخم وزيادة وزن الكبـــد (٤٠%) وتظهر متبقيات المركب في البول واللبن .

وكما سبق فلمركب الددت خاصة درجة ثبات عالية جـــدا (High stability) فتصل فترة بقاء مخلفاته لأكثر من ٤٦ سنة فكانت الكمية المتبقية من مخلفاتـــه على الأسطح بعد مرور ١٧ سنة هى ٣٩ % من الكمية الأصليـــة وبجـــانب الأثر المتبقى الطويل فله ضغط بخارى منخفض فيبلـــغ ٢,٥ × ١٠^-٤ نيوتـــن /م٢ .

وينتمى المركب تبعا لمراتب السمية (Category of toxicity) الــــى مرتبـــة السمية الاولى (Class : I) وهو شديد السمية جـــدا (Extreamely toxic) فتبلـــغ قيمـــة أقصـــى تركـــيز مســـموح بتواجـــده فـــى هـــواء منطقـــة عمـــل (Maximum Allowable Concentration : MAC wz) هو ٠,١ مللج/م٣ هواء ويبلـــغ أقصى تركيز مسموح بتواجده فى المياه المســـتخدمة فـــى الشـــرب أو فـــى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses : MACw) هو ٠,١ مللـــج / لـــتر ماء

أما الحد المسموح بتناوله يوميا مع الغذاء أو ميـــاه الشـــرب (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٠٥

وتتراكم جزيئات المركب حيويا (Bioaccumulation) فى الأنسجة الدهنيـــة كما أنه يفرز مع لبن الأمهات الثديية مما له خطورتة البالغـــة علـــى صحـــة الرضع الصغار فمستوى الأمان المسموح به بـــاللبن ٠,٠٥ وبـــاللحوم ٥,٠ وبالحبوب ٠,١ مللج / كج (جزء فى المليون) .

ولمركب الددت معامل حرارى سالب (Negative temperature coefficient) فتزداد سميته وفاعليته البيولوجية بإنخفاض الحرارة ولهذا فهو شديد السمية على الحشرات ويكون أقل سمية على درجات الحرارة المرتفعة أى مع ذوات الدم الحار من الحيوانات كما يؤثر على الطيور والأعداء الحيويه والأسماك .

ولمركب ددت ثلاث متشابهات (Isomers) تتفاوت كثيرا من حيث درجة سميتها وثباتها وهى :

١- المشابه بارا-بارا-ددت (P,P - DDT):

- حيث يكون موضع ذرتى الكلور بالحلقتين فى الموضع بارا
- وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ٢٥٠ مللج/كج فهو اعلى المشابهات الثلاثة سمية وتعزى إليه الفاعلية البيولوجية كسم عصبى لامس يؤثر على إنزيم ATP - ase
- وتبلغ نسبته فى المركب من ٦٥- ٨٥%
- أما فترة بقاء ٩٥% من متبقياته (10.95) هى ٣٠ - ٤٦ سنة حيث أن الروابط المكونه للجزيئى هى روابط كربون - كربون (C-C) وروابط كربون وكلور (C-CL) وكربون وهيدروجين (C-H) وكلها روابط تحتاج على الأقل إلي ١٠٠ كيلو كالورى لكسرها .

$$Cl-C_6H_4-CH(CCl_3)-C_6H_4-Cl$$

1,1,1-TRICHLORO-2,2-BIS(*p*-CHLOROPHENYL)ETHANE

- يتراكم المشابه بالأنسجة الحيوية خاصة الأنسجة الدهنية كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارها بلبن الرضاعة .
- ويصل الحد المسموح بتناوله يوميا (Allowable Daily Intake : ADI) هو ٠,٠٢ مللج / كج / يوم
- يتحول (يمثل) حيويا فى الثدييات (Mammals : M) وتحت الظروف البيئية تحولا طبيعيا (Trans formation) كما تمثله المعاملات التالية :

dicofol

DDT

DDCN

FW-152

TDE (DDD)

DDE

DBP

DDMS

DDMU

DDM

DDNS

DDNU

p-chlorophenyl acetic acid

DDA

DDOH

[O]

sludge

− HCl

− Cl

Hydrogenomonas

$-CO_2$

شكل رقم (١٧-٣): التحولات الحيوية والطبيعية للمشابه بارا-بارا ددت

٢ - المشابه اورثو - بارا - ددت O,P - DDT:

- حيث يكون موضع إحدي ذرتى الكلور بالحلقتين فى الوضـــع أورثـــو و · الثانية بالوضع بارا
- والمشابه أورثو بارا أقل فى سميته من المشابه الأول بارا بارا- ددت
- تبلغ نسبتة بالمركب ١٠-١٥ %

1,1,1-Trichloro-2-(*o*-chlorophenyl-2-(*p*-chlorophenyl) ethane

(*p,p'*-DDT)

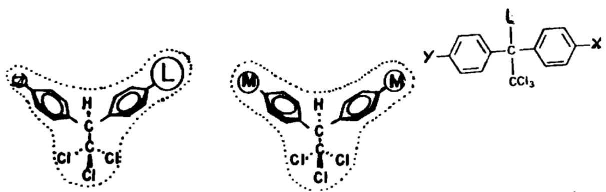
- والمشابه اورثو - بارا اقل ثباتا من المشابه بارا- بارا حيـــث يبـــدأ فـــى التحلل الحرارى فدرجة انصهاره ٧٤°م
- يتحول حيويا (يمثل) بالثدييات والنبات الى ممثلات أقل سمية وثبات

٣-المشابه أورثو أورثو- ددت (O,O - DDT) :

- حيث يكون موضع ذرتى الكلـــور بكلتـــا الحلقتيـــن بـــالموضع أورثـــو ٢و٢- بس (أورثو كلوروفينيل) ١،١،١ - تراى كلوروايثان
[2.2-bis (O-chlorophenyl) 1.1.1-trichloro ethane]
- أقل المتشابهات سمية وتبلغ نسبته بالمركب ١% درجة انصهاره ٩٣°%

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*o*-chlorophenyl) ethane

مما سبق يتبين كيف يلعب تصميم تركيبة الجزيئـــى (Structure design) دورها الفعال من حيث السمية ومحاولات إكتشاف مماكنـــات أخـــرى فعالـــه للمركب علاوة على شرح آلية فعلها فالوصول لأقصى تفاعل متداخل بيـــن تصميم هذه التركيبة والمستقبل الحيوى يجب وأن يكون الحجم الكلى للجزيئـــى يساوى مجموع أحجام المجاميع المكونة للجزيئ :



أى الحجم الكلي للجزيئى = L + Z + Y + X

حيث يعد هذا الحجم الكلى للجزيئى حجم حرج وأى إنحراف عنه يـــؤدى لإنخفاض التفاعل المتداخل وبالتالى السمية لعدم حـــدوث إنطبـــاق (Fitting) قوى وجيد على سطح المستقبل حيث شكل وحجم الجزيئى الجديد لـــم يكـــن مطاوع (Fellexible) لشكل أو لإطار العمل الخارجي (Outer frame work)

فعند استبدال المجموعة (X) او (Y) بالمجموعة (M) والمتماثلة معها فى الحجم والسمية لذرة الكلور تقريبا لم تؤدى لتغير فى سمية المركـــب أمـــا عند استبدال المجموعة (X) بالمجموعة (L) ذات الحجم الأكـــبر مـــن ذرة الكلور و عند إستبدال المجموعة (Y) بالمجموعة (Z) ذات الحجم الاصغـــر من ذرة الكلور أدى ذلك لضياع سمية المركب .

وبإختيار ٢٥ مركب مماكن لمركب ددت ولهم نفس التركيبـــة البنائيـــة العامة حيث (X) و (Y) مجاميع هـــالوجين أو ألكوكســـى أو ألكيـــل أو ثيوالكيل ، ثم حساب معاملات الإنحدار لها وقياس معـــامل الإرتبـــاط بيـــن التركيب والسمية بدون إضافة أو بإضافـــة المنشـــط بـــبرونيل بيوتوكســـيد (piperonyl butoxide) ثم الحصول على المعادلتين :

	n	s	r
لو LD_{50} = ٣,٢٤+١,٥٢مج Es + ١,٦٥	٢٥	٠,٤٠	٠,٧٣٦
لو LD_{50} = ٢,٦٩+١,٨٥مج Es + ٠,٨٥	٢٥	٠,٣١	٠,٨٧٤

حيث وجد أن أعلى إرتباط يكون بين ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) و (E^2s) والمشير لأهمية العلاقة بين شكل وحجم الجزيئى الفراغى والسمية ، وهو ثابت مشتق من ثابت معدل التحلل الحامضي والقاعدى للإسترات :

ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) = لو (.a(K/K = لو (.b(K/K − $P^* \delta^*$
(Esteric Substitution constant : Es)

حيث : K0 . K هى ثابت معدل التحلل للمركب الغير مستبدل والمستبدل :
P* هي ثابت التفاعل ويماثل لقيمة (P) بمعادلة هامت
حيث تأخذ العلاقة بين النشاط التركيبى والفاعلية (Es) شكل قطع مكافئ (Parobolic) شكل رقم (١٧-٤)

مما سبق نستنتج أن مماكنات مركب الددت الأصغر منه أو الأكبر منه غير فعالة (Inactive) ، ومع وجود ظاهرة الرنين (Resonance) بالمركب يمكن إهمال قيمة (Es) وبإعتبارها تساوى صفر فتصبح المعادلة :

ثابت الإستبدال ذو التأثير الفراغي (Es) =لو (.b(K/K = $P^* \delta^*$

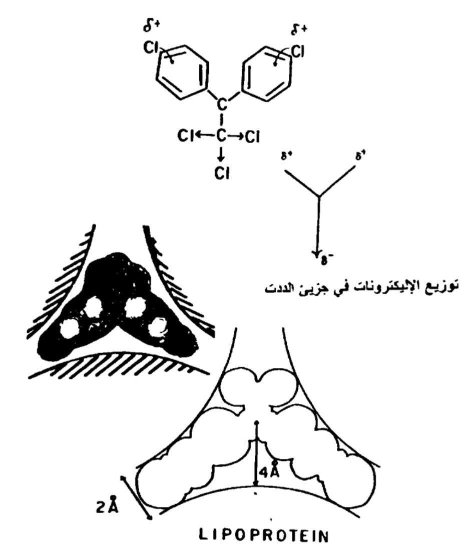
ولقد لوحظ أن إستخدام المنشط ببرونيل بيوتوكسيد أدى لتحسين الارتباط حيث أن المنشط مثبط قوى لنظام الأكسدة ذو الوظيفة المختلطة (Mixed Function Oxidase : MFO) والذى يمثل جزيئى المركب تأكسيديا فتظهر فاعلية الجزيئى بتثبيط النظام الإنزيمى المؤكسد له (أو المثبط له) ولهذا تعد السمية المنشطة مقياس جيد للسمية الداخلية (Intrinsic toxicity) والتى تخفض السمية للحد الأدنى للتأثيرات التمثيلية .

CH_2–CH_2–CH_3
CH_2–O–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_2–O–C_4H_9

Piperonyl butoxide

O–CH(CH_3)–O–CH_2–CH_2–O–CH_2–CH_2–O–C_2H_5

Sesamex



شكل رقم (١٧-٤): موديل إفتراضي يوضح إمكانية إنطباق مماكنات الددت والمحتوية على مجاميع مختلفة على المستقبل

وطور Holan نظرية موقع المستقبل لشرح الفاعلية البيولوجية (السمية) من خلال مركب الددت ومماكنه بارا- إثيوكسى ولكلاهما سمية متساوية وإمكانية إنطباق (Fitting) على المستقبل الحيوى بسهولة فالحجم المحدد بموقع المستقبل لمجموعة الهالوجين أو الألكوكسى المستبدلة على الحلقة ، فالخط الواصل (المتصل) ، شكل رقم (١٧-٥) يشير لقوى فان درفالس والمحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسى السالبة ثنائية القطب (Negative atom dipoles) ومن هنا يمكن لجزيئى الددت ومماكناته القدرة على توزيع نفسه فى غشاء العصب الليوبروتينى ويتداخل معه فترتبط الإستبدالات بحلقة الفينيل بطبقة البروتين ربما خلال الشحنه المنتقلة للمعقد (Charge transfer complex) حيث

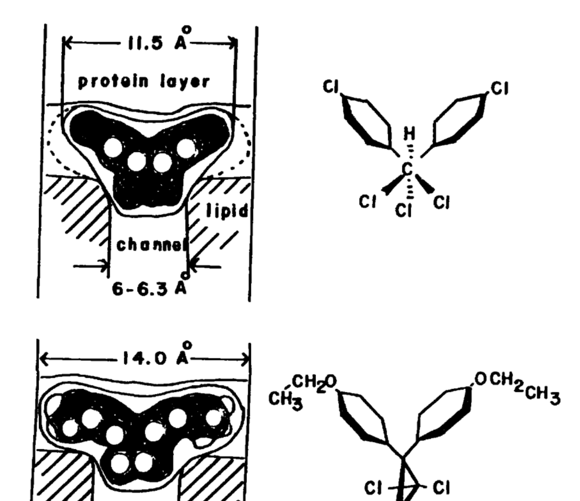
تكون الحلقتين عموديتين على تجويف المستقبل أما السلسلة الجانبية -) CCl_3 أو الداى كلورو سيكلو بروبان فتثبت نفسها جيدا فى قناة غشاء العصب وبهذا الوضع يحث جزيئى ددت القناة لتظل مفتوحة فتفقد أيونات الصوديوم بدرجة كبيرة .

وقوى فاندرفالس قوى تجاذب ضعيفة بجميع الجزيئات القطبية والغير قطبية والتى تفتقر للقطبية الدائمة ، لذا تزداد أهمية وجودها بجزيئات السموم الغير قطبية فهى قوى ناتجة عن الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات وتوزيعها الفراغى فتحدث إزاحات لحظية تؤدى لقطبية مؤقتة تؤدى لإيجاد قوى تجاذب ضعيفة تحفظ تماسك شكل الجزيئى ، وتلعب هذه القوى دورها فى التفاعل بين الجزيئات الداخلية ومواد التفاعل الإنزيمية.
وكلما زاد تفرع السلسلة بالجزيئى تنخفض قوى فان درفالس لصغر مساحة حجم الجزيئى فيقل الفعل المتبادل بين السحب الإليكترونية للجزيئات.
والمركبات المحتوية على هذه القوى تزداد نشاطها لمقدرتها على الإرتباط بالجزء المحب للنواة بزيادة طول السلسلة وحتى ست ذرات كربون ثم تقل وتظهر مثل هذه القوى بوضوح بالإحلالات الساحبة للاليكترونات ذات التأثير الحسى السالب (Inductive effect : -I)

ويعتمد إنتشارها على تجزيئتها أى على معيار ثابت التجزيئى زيت / ماء (Oil / water PartitionConstant : π) وهو معيار يرتكز على الصفات الطبيعية لها (الليبوفيليه) حيث :

$$b + p \text{ لو } a = CPx$$

حيث p : معامل التجزيئى زيت / ماء و يصنف ليبوفيلية المركب عن طريق قياس التأثيرات الهيدروفوبية للجزيئى .
C : التركيز اللازم من جزيئات المركب لإظهار الإستجابة
a و b : ثوابت
وتكون بذلك الطاقة الحرة اللازمة للتغير الناتج عن الإستبدال لصورة أخرى هي :
(π) = لو Px (المركب المقابل والمحتوى على المجموعة المراد إستبدالها)
حيث : P معامل تجزيئى أوكتانول/ماء
π : مماكن لثابت هامت



شكل (١٧-٥) : قوي فان در فالس المحددة لذرة الهالوجين أو الألكوكسي السالبة ثنائية القطب

ومن المناقشة المقتضبة السابقة يتبين أن إجراء أى إستبدال بالجزيئى يؤدى إلي تغير شكل وحجم والوزن الجزيئى ، أى يؤثر على هذه العوامل الثلاثة معا مما يؤثر بدورة على درجة السمية :

- فإستبدال ذرات الكلور بالحلقتين العطرتين بذرات هالوجين آخر يؤدى لتغير السمية (الفاعلية البيولوجية) تبعا للتسلسل التالى :

فلور > كلور > بروم > يود

إتجاه إنخفاض السمية و هو نفسه إتجاه زيادة القطر الذري لذرة الهالوجين

حيث أعطى الفلور مركب أشد سمية عن الكلور بمركب الددت لكنه يتـأدرت (Hydrated) علاوة على أنه عالى السمية للثدييات وذوات الدم الحار .

- اما بالنسبة لمجموعة التراى كلوروايثان فوجد أن سمية المركب تصل أقصاها تبعا للترتيب التالى أيضا :

الفلور > الكلور > البروم > اليود > الميثيل >الميثوكسي >النيترو > السيانيد

مع الأخذ فى الإعتبار أن عمليات التمثيل (Metabolism) لجزيئى الـــددت ينتج عنها ممثلات (Metabolites) هى فى الواقع مماكنات للمركب تتفاوت فـــى درجة سميتها تبعا لبنائية تركيبها وهو ما يتوقف بدوره علي شكل و حجـــم و الوزن الجزيئي للممثل الناتج :

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(p-iodophenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethane

1,1,1-TRICHLORO-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane

2,2-Bis(*p*-fluorophenyl)-1,1,1-trichloroethane

2,2-Bis(*p*-chlorophenyl)-1,1,1-tribromoethane

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane

2,2-Bis(*p*-bromophenyl)-1,1,1-tribromoethane

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis-(*p*-fluorophenyl) ethane

2-*o*-Chlorophenyl-2-*p*-chlorophenyl-1,1,1-trichloroethane (*o,p'*-DDT)

2,2-(*o*-Chlorophenyl)-1,1,1-trichloroethane (*o,o'*-DDT)

2,2-Diphenyl-1,1,1-trichloroethane

2,2-Bis(hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane

2,2-Bis(acetoxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane

2,2-Bis(*p*-chlorophenyl)-1,1-dichloroethylene

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-hydroxy-naphthyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(1-acetoxy-naphthyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-anhydro-bis-(2-hydroxy-naphthyl) ethane

(1,1,1-Trichloro-2-methyl-2-propanol)

1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-tolyl ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-bromo-phenyl) ethane

1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethylene

1,1-Bis(*p*-chloro-phenyl) ethane

1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-methoxy-phenyl ethane

وبناء علي الإستبدالين السابقين تناول كثير من العلماء شرح آليات (ميكانيكيات) فعل جزيئات هذه السموم بناء على تركيبها البنائي و الفراغي و هى :

- **نظرية لاوجر (Lougor theory) :**

حيث أعزيت سمية مركب الددت إلي الموائمة العالية بين جزيئى المركب و الكوليستيرول كمكون عام للأنسجة العصبية حيث توقع حدوث دمج بعض الليبيدات الهامة فى الخلية العصبية والتى تسبب حالة من الإثارة (Excitation) وذلك لإحتواء جزيئى المركب على :

١-مجموعة ٢و٢- بس بارا - كلوروفينيل :

ولقد إعتبرها المجموعة الخاصة بالنشاط السام للجزيئى نتيجة إرتباطها بالجزيئى البروتينى فى غشاء محور العصب (Axon membrane) . ولهذا يؤدى الإختلاف في موضع ذرتى الكلور بها إلي تكوين مشابهات (Jsomers) متفاوتة السمية حيث كان : المشابه : بارا - بارا أكثر سمية من المشابه : ميتا- ميتا و الذي بدوره أكثر سمية من المشابه : أورثو - أورثو .

بارا-بارا ميتا-ميتا أورثو-أورثو

ويلاحظ أن هذا الترتيب هو نفسه اتجاه زيادة حرية الدوران لجزيئ المركب حول محوره وهو ما يتيح للمركب السام أو الملوث تثبيت نفسه جيدا علي سطح المستقبل الحيوي أو المستقبل البيوكيميائي وهو كالتالى :

المشابه :

بارا - بارا أكثر في حرية الدوران عن المشابه أورثو - بارا و الذي بدوره أكثر حرية في الدوران عن المشابه أورثو - ميتا والأخير أكبر بدوره عن أورثو - أورثو .

أما عند إحلال هالوجين أخر غير الكلور بالموضع بارا -بـــــارا أعطـــى مماكنات (Analogus) لها فاعلية بيولوجية متفاوتة كما يلي :

المماكن : بارا–بارا فلور > المماكن : بارا -بارا كلور > المماكن : بـــارا– بارا بروم > المماكن : بارا –بارا–يود .

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p-fluorophenyl) ethane

بارا–بارا فلورو

بارا–بارا كلورو

1,1,1-Trichloro-2,2-bis(p-bromophenyl) ethane

بارا–بارا برومو

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(p-iodophenyl) ethane

بارا–بارا يودو

وهو ما يتمشى مع العلاقة العكسية بين السمية (الفاعليـــة البيولوجيـــة) وحجم الهالوجين وهو ما يشير لوجود علاقة بين الـــتركيب الكيميـــائى فـــى الجزيئ (نوع ذرة الهالوجين : نصف قطرها) والفاعلية البيولوجية .

أما عند إستبدال الكلور بمجاميع ألكيل أو ألكوكســـــى فتـــؤدى لتكويـــن مماكنات تتفاوت فى درجة سميتها حيث كان أقواها هو إســـتبدال الميثوكـــى (CH_3O) حيث تكون المركب ميثوكى كلور (Methoxychlor) ، شكل رقـــم (١٧–٦) حيث بلغت الجرعة القاتلة للنصف بالفم للفئران (LD_{50}) ٦٠٠٠ مللج /كجم وهو سم لامس عصبى يتميز بصدمة عصبيـــة ســـريعة عـــن مركـــب ددت (Knock down) كما أن له تأثير معدى . وتبلغ سميتة ١ / ٥٠ مـــن ســـمية مركب الددت و لكنة يتميز عن مركب الددت بأنة لا يفرز بالبن كما بمركـــب ددت سواء بلبن الأمهات البشرية أو الحيوانية كما أنة لا يـــتراكم بالأنســـجة الدهنية مما أدى لإستخدامة فى مكافحة الآفات الطبية و البيطرية . و يـــؤدى مركب ميثوكسى كلور إلي خلل في الأداء الوظيفى بالمحور العصبى كما أنـــه يثبط إنزيم ATP-ase كما يؤثر على الأسماك (٠,٠٤ جزء فى المليون)

أما مستوى تركيزه و الذى لا يحدث أى تأثيرات (No Effect Level : NEL)

methiochlor

methoxychlor

methoxychlor ethylene

insects

ecosystem insects mammals

NADPH O_2 Demethylation

-HCl

شكل رقم (١٧-٦):نمط تمثيل مركب الميثوكسي كلور بالثدييات (الفئران) و الذباب في النظام البيئي

جزء فى المليون أما حد التناول اليومى المقبـــول : (Accceptable Dailly Intake : ADI) فهو ٠,١ مللج / كج من وزن الجسم .

أما عند إستبدال ذرة الهيدروجين المرتبطة بذرة الكربون رقم ٢

بمجموعة هيدروكسيل أعطى مركـــب الكلثيـــن أو الديكوفـــول (Kelthane Dicofol): و تبلغ قيمة الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٤٩٥ مللج /كج من وزن الجسم و هو سم عصبي لامس و متفرد في فاعليته لكل أطـوار الحلم كذلك فعال للقراد و أكاروس النخيل (Miticide) ويتميز بـــأثره المتبقـــي الطويل لكن يعيبه سميته للنحل و المفترسات و المتطفلات .

Dicofol

أما حد التناول اليومى المقبول (ADI) فيبلغ ٠,٠٢٥ مللج /كج / يوم أما مستوى الأمان المسموح على الخضر ٠,٢ و بالثمار و الموالـــح ٢,٠ و بالشاي ٥,٠ جزء في المليون . ويتحلل سريعا بالوسط القلوى .

٢-مجموعة تراى كلورو إيثان:

وهى مجموعة مذيبة للدهون بالمحور العصبـــى (neuro axon) فتوجـــد بذلك التأثير اللامس للمجموعة فتذيب سطحه و تشوهه فتنخفض نفاذية أيـون الصوديوم للداخل أى تزداد نفاذية العصب لأيونات الصوديوم ، لـــذا فعـــلاج هذه الحالة فإن أيونات الكالسيوم تضاد هذه السمية و علية فأى إستبدال بـــهذه المجموعة يؤدى لتغير واضح فى مستوى السمية للجزيئى

٢-١-إحلال ذرة الهيدروجين محل إحدى ذرات الكلور الثلاثة يؤدى لتكويـــن المماكن (2,2-bis (p-chloro ohenyl) 1,1-dichloro ethane : DDD):

1,1,2-Trichloro-
2,2-bis(*p*-chloro-
phenyl) ethane

وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران المعاملـــة عـــن طريـــق الفـــم (LD_{50}) ٣٤٠٠مللج / كجم من وزن الجسم فسميته تبلغ ١/ ١٠ من سمية مركـــب الددت و مقاوم للتحلل الضوئى الهادم له(تأثير الأشعة فـــوق البنفســيجيه) و يلعب دوره بتأثيره كسم عصبى لامس (Contact neuro poison) وتكون أعـواض السمية الحادة فى صورة نعاس (Lethargy) وبدون إنقباضات (Convulsions) أما أعراض السمية المزمنة (Chronic toxicity) فتكون فى صورة ضمور فـــي قشرة : لحاء الأدرينال (Adrenal cortex atrophy) وتخريب فى الكبـــد عـــلاوة على باقى أعراض مركب الددت.

٢-٢-أما عند إحلال ذرة هيدروجين ثانية محل ذرة كلور مجموعة : تـــراى كلورو إيثان فإنه يتكون المماكن ددم (2.2-bis (p-chloro phenyl) mono chloro ethane : DDM)
وهنا تنخفض سميته لأكثر من نصف المركب الأصلى حيث تبلـــغ الجرعـــة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) ٤٧٠٠ مللــــج /كجـــم ٤٧٠٠و مقاوم لتأثير الأشعة فوق البنفسجية .

DDM:
1-Chloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane

٢-٣-أما عن إحلال ذرة هيدروجين ثالثة محل ذرة الكلور الثالثة بمجموعـــة تراي كلورو إيثان يتكون المماكن الغير فعال بيولوجيا ددايثـــان [2,2-bis (p-chloro phenyl) ethane : DDEthane]

1,1-Bis(*p*-chlorophenyl) ethane

٢-٤-أما عند إستبدال ذرات الكلور الثلاثة في مجموعة تراى كلورو إيثـــان بهالوجين آخر أعطى مماكنات متفاوتة فى درجة سميتها تبعا لنوع الــهالوجين و المتوقف علي نصف القطر الذري وكانت حسب الترتيب التالى :

مماكن الفلور أكثر سمية من مماكن الكلور و الذي بدوره أكثر سمية من مماكن الـبروم و الأخير أكثر سمية عن ممكن اليود .

1,1,1-Tribromo-2,2-bis(p-chlorophenyl) ethane

DDT

1,1,1-Trifluoro-2,2-bis(p-chloro-phenyl) ethane

٢-٥-أما عند إزالة جزيئى كلوريد الهيدروجين من جريئى الــددت يتكــون المماكن ددا [2,2-bis (p-chloro phenyl)1,1-di chloro ethylene : DDE] وهو ممـــاكن عديم الفاعلية البيولوجية (السمية) لوجود الرابطة الزوجية والتى تعيق حريــة جزيئى المركب حول محوره (Rotation)

DDD

٢-٦-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو إيثان (CCl_3) أي إستبدال ذرات الكلور الثلاث (حيث قطر ذرة الكلـــور ١,٨ أنجســـتروم) بثـــلاث مجـــاميع هيدروكسيل (حيث قطر مجموعة الهيدروكسيل ١,٧ أنجستروم) أو بثـــلاث مجاميع ميثيل (حيث قطر مجموعة الميثيل ١,٢ أنجســـتروم) أدي لتكويـــن مماكنات متأدرته و أقل سمية .

٢ -٧-أما عند إستبدال مجموعة تراي كلورو ايثان (CCl_3) بمجموعة نيـــترو بروبان (Nitro propane) أدى لتكوين مماكن البرولان (2.2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro propane Prolan) وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بـــالفم (LD_{50}) والمركب أكثر فاعلية من مركب الددت فى مكافحة المن و التربس وله أثـــر متبقى طويل و بعض الصفات الجهازية مما أدى لزيادة تأثيره ويعمـــل كسـم عصبى لامس . أما عند إستبدال مجموعة مجموعة تراي كلورو ايثان (CCl_3) بمجموعة نيترو بيوتان أدى لتكوين البيولان [(2.2- bis (p-chlorophenyl) 2-nitro butane : Bulane] وهى أكثر فاعلية بيولوجية و يسوق مخلوطا مـــع المركـــب السابق وبنسبة ٢٦,٥ % : ٥٢,٥ % علي الترتيب :

Prolan

Bulan

- **نظرية مارتن ووين (Martin & wine theory) :**

حيث أعزيا السمية لطبيعة الإستبدالات فى الجزئيى و المؤثرة علــى مستوى السمية سواء بالتأثير الإليكتروليتى أو بعامل الذوبــان فــى الليبيـد . فمجموعة الترای كلورو ايثان هى المسببة للسمية حيث يعد دخــول جزيئـى المركب ووصوله إلي مكان التأثير ينطلق منها جزيئى كلوريــد هيدروجيــن (HCl) عند المراكز الحيوية (Site of action) والدليل على ذلــك أن مركــب : ٢و٢-بس (بارا-كلورو فينيل) ٢و١و١و١-تترا كلورو ايثان مركــب غــير سام لعدم مقدرته علي إنفراد جزيئ كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيويـــة رغم توافر متطلبات نظرية لوجر به من حيث تركيبة البنائى ولكن ظهر هنــا إعتراض على هذه النظرية وهو أن مركب ٢و٢-بس (بارا - كلوروفينيـــل) ١و١و١-تراي ميثيل ايثان سام بالرغم من عدم مقدرته علي إطلاق أو ينفـود منه جزيئى كلوريد هيدروجين عند المواقع الحيوية

- **نظرية ريميشنيدر وأوتو (Riemschneider & Oto) :**

حيث أعزيا السمية لتوافر الصفات المحددة التاليـــة بجزيئـى مركـب الددت و متشابهاته ومماكناته :

١. تمتع الجزيئى بدرجة ذوبان فى الليبيدات مع وزن جزيئـــى يــتراوح بين٢٧٠-٤٥٠.
٢. درجة إنصهار أقل من ١٨٠ °م .

٣. نوعية وعدد مسببات الملامسة الموجبة بالحلقة (مثل الكلور و البروم والميثيل و الميثوكسى و الإيثيل و الإيثوكسى)

٤. توافر الشكل النموذجي للجزيئى والمرتبط بحرية الدوران الكاملة لحلقتى الفينيل ومجموعة التراى كلور ايثان وهذا لا يتأتى إلا بالوضع بارا- بارا و يقل بالموضع ميتا - أورثو ، الموضع أورثو - أرثو ويعاق الدوران كلية بالموضع ميتا - أورثو و الموضع أورثو - أورثو . وعلية فجزيئات داى كلورو ايثلين (حيث الرابطة الزوجية) غير سامة لأن الرابطة الزوجية تعيق حرية دوران الجزيئ حول محوره أو لوجود ذرة كلور على ذرة الكربون الثانية محل ذرة الهيدروجين .

• **نظرية هيرست (Herst):**

حيث أشار هيرست لوجود أعاقة أو تثبيط لنظام إنزيمى بواسطة متبقيات مركب الددت ومشابهاته أو مماكناته مثل :

١. نظام إنزيم السيتوكروم أكسيديز

٢. إنزيم الكاربونيك إنهيدريز وذلك عند أخذ (uptake) وتخزين جزيئات المركب فى فوسفو ليبيدات الأغشية الحيوية لتطابق و إنطباق الجزيئى والمتناسب مع سطح المستقبل الحيوى (أو المستقبل البيوكميائى) مما يؤدى بدوره فى النهاية إلي زيادة إستهلاك الأكسيجين لثلاثة أضعاف نتيجة الإثارة الزائده والنشاط العصبى العنيف أثناء التسمم فتستنزف نواتج التمثيل والتمثيل الغير سوى للجلوكوز فتنتج الأجسام الأسيتونيه بالدم (ketonemia) و البول (Ketouria) لإستنزاف إحتياطى الدهون بالجسم . بينما لم يحدث تغير جوهرى بالمحتوى النيتروجينى الغير بروتينى مما يدل علي تحلل خلوى . أما زيادة مستوى تركيز الوسيط الكيميائى الناقل للسيالات العصبية (الأسيتيل كولين) فأعزيت لتحول الأسيتيل كولين أثناء التسمم من الصورة المرتبطة إلي الصوره الحره .

وبالنسبة لتأثيرها على الحشرات (الصرصار الأمريكى) فوجد أنه يؤثر على جهد الفعل (Action Potential) بطريقة خاصة حيث يزيد

المظهر السالب عقب الجهد (Negative after potential : NAP) و الذي يساعد علي دخول البوتاسيوم (K-efflux) سواء بالفقاريات أو الحشـــرات فلقـد وجــد أن البوتاسيوم يقلل من تأثير المركب علي العصب و العكس صحيح .

تمثيل أفراد عائلة مركب الددت (D DT- Family Metabolism)

يتم تمثيل أفراد عائلة مركب الـــددت بالكائنـــات الحيـــة الفقاريـــة و اللافقارية (حشرات) إلى مشابهات (Isomers) ومما كنات (Analogus) متفاوتة فى درجة سميتها العصبية والتى تعزى لإختلاف قوى فان درفالس الجاذبـــة لجزيئات المركب و ممثلاته ومماكناته تجاه المستقبل الحيـــوي أو المســتقبل البيوكيميائي و يتم تمثيلها فى ثلاث اتجاهات أو مسارات هى :

١-الديهيدروكلورة (Dehyro chlorination) :

وهو مسار هدمى حيث يتم إنفصال جزيئى أو أكـــثر مـــن كلوريـــد الهيدروجين وتتكون نواتج سميتها منخفضة وتتم هذه العملية فى وجود إنزيـــم ددت -ديهيدروكلورونيز (DDT-dehydrochlorinase) أو بفعل العوامـــل البيئيـــة (حرارة و رطوبة و أشعة فوق بنفسيجية) .

Cl—C₆H₄—₂CH(₁CCl₃)—C₆H₄—Cl (DDT) —Dehydrochlorination / DDT-dehydrochlorinase→ Cl—C₆H₄—C(=CCl₂)—C₆H₄—Cl (DDE)

ولقد لوحظ أن وجود مركب (WARF) فى وسط التفاعل ينشط أو يعـــوق نشاط هذا الإنزيم الممثل للددت مما يودى لزيادة ثبات المركـــب و تنشـــيطه وغالبا ما تتم بعد هذه العملية عملية اخـــتزال للجزيئـــى فيتكـــون المماكن (DDMS) و الذى يفقد جزيئى كلوريد هيدروجين آخـــر ويتحـــول للمركـــب (DDNU) ثم مركب (DDOH) ثم إلي المماكن (DDA) شكل رقم (١٧-٧) .

o,p'-DDT → p,p'-DDT

p,p'-DDT → p,p'-DDE ($R-C(=CCl_2)-R$) → ?

p,p'-DDT → p,p'-DDD ($R-CH(CHCl_2)-R$)

p,p'-DDD → ($-HCl$) → p,p'-DDMU ($R-C(=CHCl)-R$)

p,p'-DDMU → ($+2H$) → p,p'-DDMS ($R-CH(CH_2Cl)-R$)

p,p'-DDMS → ($-HCl$) → p,p'-DDNU ($R-C(=CH_2)-R$)

p,p'-DDNU → ($+HOH$) → p,p'-DDOH ($R-CH(CH_2OH)-R$)

p,p'-DDOH → ((O)) → p,p'-DDA ($R-CH(COOH)-R$)

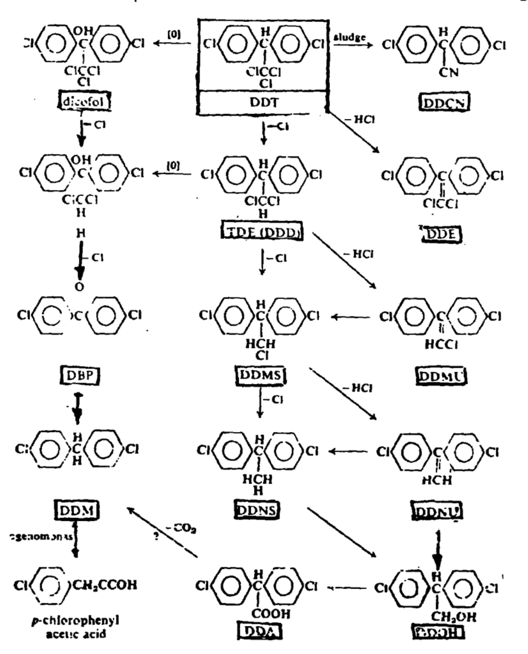
شكل رقم (١٧-٧) : إنهيار مركب الددت في أنسجة الثدييات

٢-أتجاه الأكسدة الى الإيبوكسيدات : (Epoxidation)

وهنا تتكون ممثلات مؤكسده أكثر نشاطا وسمية

٣-التحليل المائى (Hydrolysis) :

حيث تتكون نواتج ذائبة فى الماء تخرج بسهولة من الجسم (Elimination) من خلال إدخال مجاميع هيدروكسيلية تؤدى لزيادة قطبية الجزيئى و بالتالى زيادة درجة ذوبانه مما يسهل إخراجه تمهيدا لطرحة عن طريق البول خارج الجسم كالمماكن (DDA) أو إستمرارية هدمه . و إختيارية هذه المركبات وصفاتها التوكسيكولوجية تعتمد علي اتحاد مسارات التمثيل فأغلبها مركبات ذات سمية متوسطة للإنسان والحيوان وقليل منها ذو سمية عالية . أو عن طريق إزالة أو إستبدال ذرة كلور أو أكثربمجموعة تراي كلورو إيثان فكلما قل عددها تقل السمية كما بالمماكن ددد و ددم (DDD & DDM):



الإنهيار الضوئى للددت ومشابهاته و مماكناته
(Photodegradation: Phtolysis)

تحدث عمليات التحلل الضوئى لجزئيات عندما تكون محققة خاصة أثناء تخفيفها بالماء عند التطبيق (Application) وعند الدراسة المعملية للإنهيار الضوئي تجري بالنسبة للمادة الفعالة المتبقية (Active pure ingredient) فى الماء بأنواعه المختلفة وقد يستخدم كمية قليلة من المذيب المناسب لزيادة معدل الذوبان ولكن لا تتعدى٠,٠١%) وذلك بغرض دراسة حركية التفاعل وتعريف نواتج التحول وفترة نصف الحياة .

ويلاحظ أن الأشعة التى تصل من الشمس إلي الأرض لا تظهر فيها أشعة أقل من ٣٠٠ نانوميتر لأن الغلاف الجوى للأرض يحجزها .

وأهم عامل يؤثر فى مقدرة تأثير الأشعة على الجزئيات هو وجود الجزء المستشعر من الضوء (Photo sensitizer) أى الجزء الكيميائى من المادة الذى يسهل إنتقال الطاقة من الضوء لجزئيى السم المستقبل .

كذلك وجد أن الريبوفلافين (Riboflavin) يستشعر عملية الإنهيار الضوئى لمركب ٢و٤-د (2,4-D) كذلك فالبنزوفينون و الريبوفلافين فوسفات (FMN) مواد مستشعرة لدراسة التحلل الضوئي للسموم كذلك وجد أن وجود متبقيات مركب أبات (Abate) و الديلدرين (Dieldrin) والفينيتروثيون (Fenitrothion) والفينوثيازين و الألدرين و الروتينون و الددت تعمل كمستشعر للضوء وعموما يؤدى تعرض متبقيات الددت للاشعة (للضوء) إلى إعادة ترتيب وضع الذرات بالجزئى (Intra molecular rearrangement) أو تحدث إزالة لذرة الكلور من خلال عملية ديهلجنة (Dehaligenation) فيتحول مركب الددت إلي بولمر ثنائي (Dimer) أو إلي تترا كلورو آزوبنزين (Tetra -chloro azobenzene)

p,p'-DDT

(UVL) ظروف غير مؤكسدة

بوليمر ثنائي ((Dimer)

(UVL) + N_2

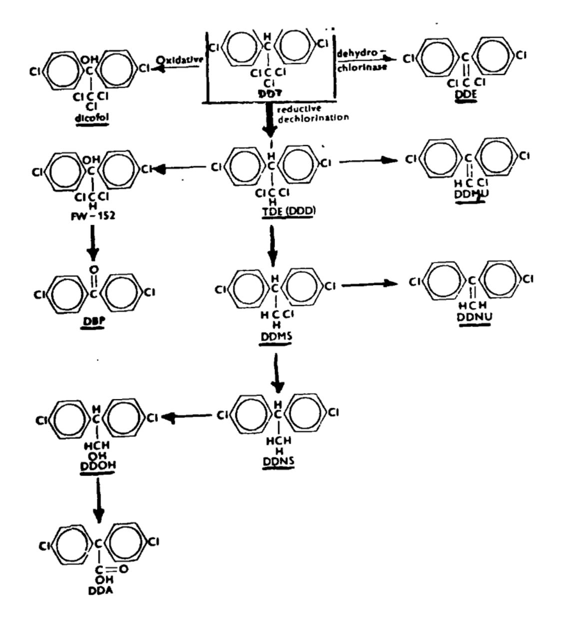
تترا كلولورو آزو بنزين
(Tetra chloro azobenzene)

أما تمثيل مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة فنجد أنها تنحصر أساسا في المسارات التالية ، شكل رقم (١٧-٨) :

١- الدهيدروكلورة (Dehydrochlorination) : و ذلك من خلال نزع جزيئي كلوريد الهيدروجين

٢- الأكسدة (Oxidation) وذلك من خلال هيدروكسلة المركب و ذلك من خلال إحلال مجموعة هيدروكسيل محل ذرة هيدروجين المعلقة بذرة الكربون رقم ٢

٣-الإختزال : (Reduction) و الذى يتم بنزع ذرات الكلور من مجموعة تراى كلورو إيثان و إحلال ذرات هيدروجين تدريجيا محلها فينتج على الترتيب المماكن ددد (DDD) و المماكن ددم (DDM) وأخيرا المماكن دد إيثان (DD Ethane) .



<u>شكل رقم (١٧-٨)</u> : السلوك العام لإنهيار مركب الددت بالكائنات الحية الدقيقة

٢-عائلة السيكلو والبولى سيكلو داينات (Cyclo & Poly cyclo dienes)

تتميز أفراد هذه العائلة من السموم بتركيبة كيميائية بنائيـــة حلقيــة متمـيزة بوجود قنطرة الإندو ميثيلين (Endo methylene bridge) عـــلاوة علـــى وجـــود رابطتين زوجيتين بالمركب (Dienes) . كما تتميز بدرجة عالية مـــن الثبـــات (High stability) مما يضفي عليها أثر متبقي طويل (Long residual effect) فـــهي مقاومة للعوامل البيئية الطبيعية كالحرارة و الأشعة و الرطوبة ...والكيميائية

وتخلق هذه المجموعة من المركبات من خلال تفاعل تكثيفى لديلز الـــدر (Diels Alder) حيث يتم التفاعل بإضافة الرابطـــة الزوجيـــة إلـــى المركبـــات المحتوية على رابطتين زوجيتين :مجموعتى دايين (dienes)

hexachlorocyclopentadiene

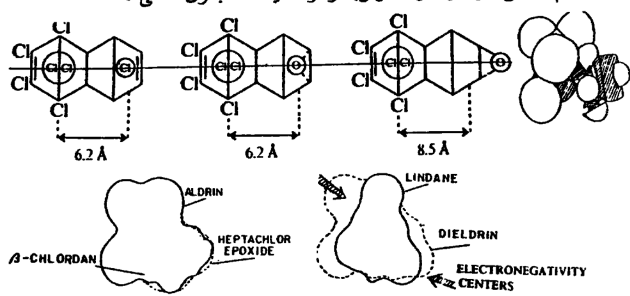
كما تتميز هذه المجموعة بوجود مشابهات لتركيبها البنائى الفراغى سواء أكانت (Endo-Endo) أو (Endo-Exo) وذلك بالنسبة لموضـــع قنطـــرة الإنـــدو ميثيلين بالمركب .

(a) endo *(b) exo*

endo, endo *endo, exo* *exo, endo* *exo, exo*

وتتمتع كذلك أفراد هذه المجموعة بوجود مركزيـــن ســـالبين بـــالجزئيى بالإضافة لوجود الرابط الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العالية

وأثرها على السمية والمسافة بينهما فى حدود المسافة بين شحنتى المستقبل ، كذلك لوجود قنطرة الداى كلورو إثيلين كذلك تتمتع معظم جزيئاتها بصفة التماثل فى تركيب جزيئاتها البنائى تتوزع أفراد هذه العائلة فى مكونات النظام البيئى من هواء وماء وتربة وهو ما يمثله الجدول التالى :



جدول رقم (١٧-٣) : مستوى متبقيات السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية في مكونات النظام البيئي:

المكون البيئى	عائلة مركب الددت	عائلة السيكلودايين	عائلة مركب سادس كلوريد البنزين
هواء	١٠-١٣	١٢-١٨	٥-١١
ماء	١٢-٢١٠	١-٧	١٠-٢٣٠
ماء سطحي	٢١	٢٨	٣٤
تربة	٥٠-٢٠٠٠ ×١٠^-٣	١٠-١٥٠٠ ×١٠^-٣	١-٥٠ ×١٠^-٣

مما سبق يتضح أهمية تصميم التركيب البنائى ودرجة السمية فبجانب إحتوائها على قنطرة المثيلين والتشابه الفراغي للتركيب البنائى ثلاثى الأبعاد كذلك أكسدة الرابطة (المشتق التأكسدي إيبوكسيد). وتعرف درجة امتصاصها بأجسام الكائنات الحية حتى يصل تركيزها بأجسامها إلى تركيز أكبر من الموجود بالبيئة المحيطة بالتضخم:التضاعف الحيوي(Bio magnification) لذا تعرف النسبة بين مستوى تركيزها بالكائن إلى تركيزها بالبيئة بمعامل التضخم الحيوي (Bio magnification factor : BMF)

١ –مركب الكلوردان (Chlordane) :

أول المركبات التى تم اكتشافها وتخليقها وتحتوى على هـــذه التركيبــة المتميزة فحضرة العالم Hyman ولم يدرى بخواصة السامة إلا عندما أظـــهرها العالم Kearns ويخلق المركب بالتفاعل التكثيفى التالى تبعا لتفاعل ديلز ألدر :

hexachlorocyclopentadiene + cyclopentadiene —(Diels—Alder reaction)→ chlordene —(Cl_2/CCl_4 or SO_2Cl_2)→ chlordane + heptachlor

chlordane (1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene)

ولمركب الكلوردان متشابهان ضوئيان هما سيس و ترانس كلوردان ذلك بجانب المتشابهين إندو و إكسو (Endo & Exo isomers) :

exo- *endo-*

cis-isomer
1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene

trans-isomer
1,2,4,5,6,7,8,8-Octachloro-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-4,7-methanoindene

ويصنف المركب تبعا لمراتب السـمية (Category of toxicity) بالمرتبـة الأولى (Class : I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذوات الـدم الحـار (warmed blooded animal) أى علـى الصحـة العامـة (Public health) والمكونات البيئية فهو سم عصبى (Neuro toxicant) له تأثير لامس و معـدي و مدخن يمتص بالجلد والقناة الهضمية كما يدخل عن طريق الجـهاز التنفسـى حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) = ٣٣٥ مللج/كجـم فى حين تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الجلد (LD_{50}) ٨٤٠ مللج /كجم وأقصى تركيز مسموح(Max. Allowable Concentration : MAC_w) بتواجده فى مياه الشرب و المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠١ مللج / كجم بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠٠٢ .

أما حد التناول اليومى المقبول (Accepteable Daily Intake : ADI) :٠,٠٠٠٥ مللج / كج / يوم . أما مستوى المتبقيات و التى لا ينتج عنـها أى تـأثيرات (No Effect Level :NEL) فهو ٠,١ و ٠,٠٦ مللج / كجم / يوم بالقطط والكلاب على الترتيب.

الحد المسـموح بتواجـده بـاللحوم ٠,٠٥ وبـالبن ٠,٠١ وبـالبيض ٠,٠٢وبالخضر الورقية و الحبوب ٠,٠٣بالثمار والبذور ٠,١مللج /كجم.

والتعرض المزمن للمركب يؤدى لضرر كبير على الكبد كما أن تـأثيره عصبى متاخر (Delayed neuro toxicity) أيضا يؤدى لإضطـراب وضعـف أداء المحور العصبى و إنقبضات وهبوط حاد (Deep depression)) والتـهاب رئوى وزرقة بالجسم وملهب للجلد .

و للمركب درجة ثبات عالية (High stability) فأثرة الباقى طويل ويمتـد إلي خمس سنوات يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addiposc tissuc) حيث يخزن فيها كما تفرزه الثدييات بـاللبن ممـا يـؤدى لتسمم الأطفال الرضع .

HEPTACHLOR EPOXIDE (TOXIC) — cis

COMPOUND I (NONTOXIC) — trans

والجدول التالى يبين تأثير الإستبدالات المختلفة على الســـمية : الفاعليـــة البيولوجية (Biological activity) خاصة فى مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين

جدول رقم (١٧-٤): تأثير الاستبدالات المختلفة على مستوي السمية :

ملاحظات عن الفاعلية للاستبدالات فى مركــب الكلوردان	الفاعلية النسبية			Cl, Cl, CCl_2, Cl, Cl, B, A	
	من البسلة	الصرصار الألمانى	الذباب	B	A
تنعدم الفاعلية لعدم وجود ذرة هالوجين بكلا موضعي الاستبدال (B، A)	عديم	–	٢	H	H
وجود ذرة الكلور الأصلية بالإضافة لذرة هالوجين أخر(الفلور الأشد سميه من الكلور) فى الموضع B أدى لزيادة الفاعلية ولكن يعيب المركب سرعة الهيدرتة .	٢	٢٤٠	٦٥	F	H
زادت الفاعلية لإدخال ذرة كلور ثالثة (زيادة) عما بالمركب الأصلى ونحصل على المركب شديد الفاعلية : هبتاكلور (Hepta chlor)	عديم	٢٠٠	٦٥	Cl	H
رغم أن إدخال ذرة بروم (هالوجين) وتماثل المركب الثالث الشديد الفاعلية (Cl) إلا أنه أدي لتكوين مركب عديم الفاعلية(عدا بالنسبة للذباب)	عديم	عديم	٣	Br	H
إنعدمت الفاعلية لتغير وضع الكلور (فأصبحت في الموضع A) بدلاً من مكانه .	عديم	عديم	١	H	Cl

٢- ألدرين (Aldrin : HHDN : Endo - Exo) :

ويتميز المركب بوجود تركيبة بنائية مميزة تتميز فـــي قنطـــرة الميثيليـــن والمخلقة من خلال تفاعل ديلز ألدر (Diels Alder) :

والتسمية العلمية للمركب هي : ١ , ٢ , ٣ , ٤ , ١٠ , ١٠ ـــ هكساكلورو ـــ ١ , ٤ , ٤ a , ٥ , ٨ , ٨ a هكساهيدرو ١ , ٤ ـــ إندو ـــ ٥ ,٨ إكسو داى ميثانونافثالين

ويصنف المركب تبعا لمراتب السمية فى المرتبة الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة فهو مركب عالى السمية للإنســـان والثدييـــات وذوات الدم الحار(warmed blooded animal) فهو سم عصبى لامس و معـــدى وله فترة كمون متأخرة (Delayed neurotoxicity) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصـــف للفئران بالفم ٣٩ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلـــغ ســـميته ٩ أمثـــال مركب الكلوردان . أما الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريـــق الجلـــد فتبلغ ٩٨ مللج/ كج .

وأقصى تركيز مسموح بتواجده (Max. Allowable Concentration : MACw)
في مياه الشرب والمياه المستخدمة في الأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو : ٠٠٢ , مللج / كج بينما وأقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠١ , مللج / م٣ أما مستوى المتبقيات و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات سامة (NEL) ، ٠٢٥ , ٠ مللج/ م٣
في حين حدا التناول اليومي المقبول (Accepteable Daily Intake ADI) هو
٠٠٠١ , ٠ مللج / كج / يوم .

يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية (Bio accumulation in Addipose tissue) حيث يخزن فيها بصورة ألدرين أو الدرين ابيوكسيد : ديلدرين Dieldrin) يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يعرض صغارهن الرضع للتسمم
ولهذا فالحد المسموح بتواجده باللحوم هو ٢ , ٠ وباللبن ٠٥ , ٠
وبالحبوب ٠,١٢ وبالخضر ٢ , ٠

وللمركب درجة ثبات عالية (High stability) وأثره الباقي طويل فيبلغ ٦ سنوات إلا أن تخزينه يؤدي إلي إنفراد كلوريد الهيدروجين لذا تضاف إليه مواد مثبته مثل ابيكلوروهيدرين (Epichloro hydrin) أو هكساميثيلين تترامين (Hexa methylene Tetramine) .

والمركب ثابت بالوسط القلوى وينحل بالوسط الحامض ولا يذوب في الماء . وتشبيع الرابطة الزوجية يؤدى للحصول على مركب أقل سمية أما تفاعلها مع الأحماض الهالوجينية فتعطي هاليدات في حين تفاعلها مع الأحماض العضوية فيعطى أسترات و تفاعلها مع الكحوليات فتعطى أيثيرات كلها مشتقات ذات سمية منخفضة .

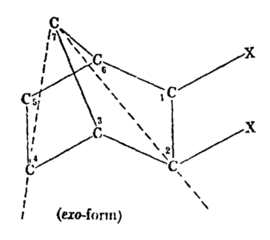
و بتعرضه للعوامل البيئية المؤكسدة أو بداخل جسم الكائن الحى يتكون المشتق الأكسجينى : ألدرين إيبوكسيد (Aldrin epoxide) و الذى سمى بعد تحضيره تجارية بالديلدرين (Dieldrin) وهو مشابه إندو ـ إكسو ـ وعند تعرضه للرطوبة يتكون ألدرين ديول :

aldrin —CH_3CO_3H→ dieldrin → *trans*-diol

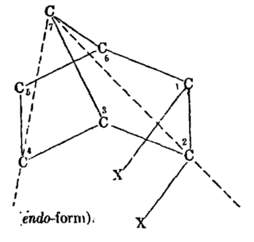
وتظهر أعراض التسمم بالمركب فى صورة رجفات (Tremors) واختـــلال الخطوة (Ataxia) وانقباضات (Convulsions) تعقب بانخفاض فـــي التنفـس وهبوط في القلب ثم الموت ، أما السمية المزمنة فتكون فى صورة تخريـــب كلوى (Renal damage) .

و كما سبق الإشارة فإن لهذه المركبات متشـــابهات فـــالألدرين يعتـبر المشابه إندو - إكسو (Endo- Exo) و تظهر أهمية التركيب البنائي لجزيئـات متشابهات هذه المجموعة من المركبات و التي تتمتع بوجود مركزين ســالبين المسافة بينهما في حدود مسافة المستقبل الكيميائي الحيوي هذا بالإضافة إلـــي وجود الرابطة الزوجية و ذرات الكلور ذات الكهروسالبية العاليـــة و أثرهـــا علي الفاعلية البيولوجية هذا بجانب وجود قنطرة الداي كلورو ايثـــان وكلـــها تتمتع بصفة التماثل في التركيب الكيميائي :

* إندو - إندو (Endo-Endo) : مثل مركب أيسودرين (Isodrin)
* إندو - إكسو (Endo- Exo) : مثل المركب ألدرين (Aldrin)

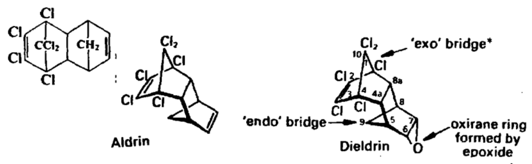


(exo-form)



(endo-form).

وعند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إكسو (Endo- Exo) : أي في مركب ألدرين (Aldrin) يتحول إلي المشتق التأكسدي ألدرين إيبوكســـيد (Aldrin epoxide) والمعروف بأسم بالديلدرين (Dieldrin : HEOD) :



أما عند أكسدة الرابطة الزوجية في المشابه إندو - إنــدو (Endo-Endo) أي في مركب أيسودرين (Isodrin) يتحول إلي المشتق التأكسـدي أيسـو دريـن ايبوكسيد (Isodrin Epoxide) و المعروف بأسم الإندريـن (Endrin : Endo-Endo isomer):

isodrin

Endrin

و يوضح التخطيط التالي نمط تمثيل مركب الألدريـن إلـي الديلدريـن بالكائنات الحية الدقيقة :

aldrin

dieldrin

trans-aldrindiol

photodieldrin

٣-ألدرين إيبوكسيد : ديلدرين (Aldrin Epoxide : Dieldrin : HEOD)

$$C_5H_6 + CH_2{=}CHCl \longrightarrow \text{C}_7\text{H}_9\text{Cl} \xrightarrow[(-HCl)]{C_2H_5OH/KOH} \text{C}_7\text{H}_8 \xrightarrow{C_5Cl_6} \text{aldrin} \xrightarrow{CH_3CO_3H} \text{Aldrin epoxide (dieldrin)}$$

ويصنف الألدرين ايبوكسيد (الدريلدرين) بمرتبة السمية الأولى (Class.I) لشدة خطورته على الصحة العامة فهو عالى السمية للثدييات والإنسان والحيوانات ذات الدم الحار . و الديلدرين سم عصبى لامس و معدى و يمتص بسهولة خلال الجلد حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم ١٢ مللج / كج من وزن الجسم حيث تبلغ سميته ٢٨ ضعف سمية الكلوردان .

وأقصى تركيز مسموح به من متبقياته : (Max. Allowable Concentration : MACw) فى مياه الشرب أو المياه المستخدمة فى الأغراض المنزلية ٠,٠٢هو مللج / كج . و الديلدرين لا يذوب فى الماء بينما أقصى تركيز مسموح يتواجده فى هواء منطقة عمل محيطة (MACwz) هو : ٠,٠١ مللج / م^3 . أما مستوى المتبقيات والتى لا ينتج عنها أى تأثيرات سامة (عكسية) هو ٠,٠٢٥ مللج . أما حد التناول اليومى المقبول لمتبقياته (ADI) هو : ٠,٠٠٠١ مللج / كج / يوم .

وللمركب درجة ثبات عالية(High stability) فيصل أثره المتبقى إلى ٢٥ عام والمركب غير ثابت بالوسط المائي حيث يتحول إلى ديلدرين ديول .

يتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية بالجسم ويخزن فيها بصورته و يفرز بلبن الأمهات الثديية مما يؤدى لتسمم صغارهن الرضع .

ولوحظ أن الألدرين يؤدى لظهور أعراض تسمم لاإرادية باراسيمبثاوية ومشابهة تماما لما يظهره التسمم بالفوسفات العضوية فى حين أن الديلدرين لا يحدثها وأعراضه على القطط تشير لتأثيره على الجهاز العصبي الطرفي اللاإرادى ، كما أظهر الألدرين انخفاض في مستوى الكولين إستيريز وهو ما لم يلاحظ مع الديلدرين وذلك رغم أن الألدرين لم يؤثر كمناهض للإنزيم

كما يظهر تأثيرات مركزية أخرى تتضمن انخفاض ضغط الـــدم والإثـــارة الزائدة والاضطراب التشنجي (Convulsions) كذلك أظهر الإندريــن (Endrin) تأثيرات على الفقريات مماثلة للألدرين متضمنة زيادة اللعـــاب وانخفــاض بالقلب ويعالج مثل ذلك بالأتروبين .

كما لوحظ انخفاض شديد في مستوى أس تركيز أيون الـــهيدروجين (pH) قدرة ٠,٢ وحدة وربما لنقص في فاعلية الأنزيـــم ويعــزى ذلـــك للتأثير الباراسمبثاوى (القلب) وبالرغم من أن المساهمة قليلة فهى متشـــابهه جدا بسبب الإرتباك الظاهرى في نقص نشاط أنزيم الأسيتيل كولين اســتيريز بالدم للتسمم بالألدرين وفى حالة التسمم الشديد تتأثر وظيفة الكلـــى لانبســاط الأوعية الدموية (Vasconstriction) وسببه الأول نشاط زائد بغدة الأدرينال ، و مرة أخرى فإن التنبيه المركزى هو السبب المرجح لنشاطها .

كما لوحظت تغيرات بيوكيميائية بمخ الفئران عقب التســـمم بـــالديلدرين حيث تتفرد المركبات الثلاثة التالية بشكل إسترات مع المرافق الإنزيمـــى (أ) Coenzyme (A) من الميتوكوندريا وهى مركبات أليفاتيـــة مـــع ذرة كربـــون رباعية في طرف ومجموعة كربوكسيل في طرف آخر:

ومفهوم آخر ضمنيا فهي مركبات ذات جهد (potent) وهــو مــا يشــير لتخريب فى المخ ويحكمها زيادة نشاط إنزيم سكسينو أكســيديز ، كمــا أن هذه المواد تنتج أيضا عند الصدمة الكهربائية أو المعاملة بكلوريد الأمونيــوم أو الكامفور (Camphor) ولقد أقترح أنها نتيجة الفعل الأولى لتخريــب الميتوكوندريا فتفرز الإسترات المسببة للتشنجات أو الموت ببعض الحــالات خاصة وأن إستر جاما- بيوتروبيتامين يشبه الأسيتيل كولين فى تأثيره علـــى الجهاز العصبي .

وبملاحظة التغيرات الجوهرية فى التمثيـــل الوســطى لمــخ الفــئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين حيث أدت لزيادة الألانيــن و اللاكتــات و البيروفات و الأمونيا عقب الحقن بخمسة عشرة دقيقة ، وطالما أن التشنجات تلعب عن طريق جاما ــ أمينو بيوترات فتقلل مستواها وهــو مــا يعــرف بالتاثير التجريبى ، جدول رقم (١٧-٤) .

جدول رقم (١٧-٤) : التغيرات الجوهرية فى التمثيل الوسطى بمخ الفئران المسممة بالديلدرين أو التيلودرين

المركب		آلانين	لاكتات	بيروفات	أمونيا
ديلدرين	(١٠٠ مللج / كج)	١٥٣	١٦٥	٥٠	٣٠
تيلودرين	(٧٥ مللج / كج)	٨٥	٣٩	-	-
بيكروتوكسين	(١٨,٩مللج / كج)	١٥٧	٢٣٥	٥	٩٣

ولقد ظهر الإنخفاض السابق بالعديد من المواد مثل الهيدرازينات والمثبطة للإنزيم المحول للجلوتامات الى أمينوبيوترات .

وبمجرد أن يزيد الألدرين من إنتاج جاما ــ أمينو بيوترات فمــن غــير المستحب أن هذا التأثير يمكن وأن يتفــاقم (exacerbate) ويــزداد الفعــل التشنجي ومن المحتمل أنها آلية معوضة ومصممة لقضاء الميل للتشنج ، أمــا تأثيرها على الحشرات كالتشنجات الحادثة بالأرجل تنتــج أساســا بتــأثيرات مركزية .

ويلاحظ أن للإستبدالات المختلفة بالمركب تأثيرها على مستوى السمية (الفاعلية البيولوجية) جدول رقم (١٧-٥) خاصة في مكان ذرات الكلور أو الهيدروجين .

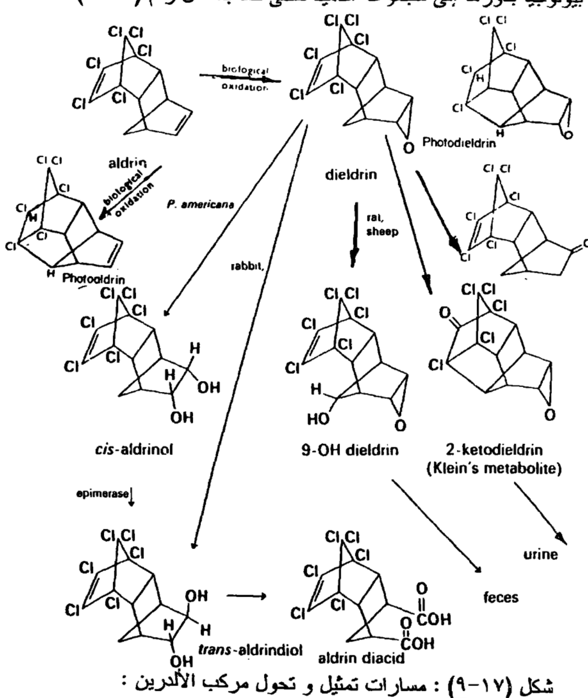
جدول رقم (١٧-٥) : تأثير الإستبدالات المختلفة على مستوى السمية

A	B	C	D	الفاعلية النسبية الذباب المنزلى	الصرصار الالماني	من البسلة	ملاحظات عن السمية للإستبدالات فى مركب الألدرين والأيسودين
Cl Cl	Cl Cl	H H	CL H	عديم عديم	عديم عديم	عديم عديم	تنعدم سمية (فاعلية المركبين ١ ، ٢) لحدوث تشبع كامل لهم وعدم ظهور المركز السالب .
Cl H	Cl H	H Cl	H Cl	٣ ١	٨٠ ١٠	عديم عديم	تحتوى على المراكز السالبة لكنها قليلة الفاعلية البيولوجية ز يعد المركب الثالث مشابه للألدرين شديد الفاعلية البيولوجية و التى ظهرت على الصرصار ويرجع لوضع ذرة الكلور بكلاهما مختلفة .
H	H	Cl	Cl	٢	عديم	عديم	وجود حلقة الايبوكسيد بالمركب الخامس اعطت اهمية لشكل وحجم الجزيئى الفراغى .

و ينحصر تمثيل مركب الألدرين فى المسارات التالية :

١ ـ عملية أكسدة وغالبا ما تكون ايبوكسدة خلال الرابطة الزوجية بالحلقة الثانية ويتكون ألدرين إيبوكسيد (ديلدرين) الأكثر قطبية و الأقل ثبات (حيث يمكن وأن تتكسر رابطة الإيبوكسيد ويتكون ديول (Diol) من خلال عملية تحليل مائى .

٢-عملية أكسدة حلقية بكسر الرابطة الزوجية بالحلقة الأولى ثم تكوين رابطة بين ذرة الكربون رقم (٣) وقنطرة الإندو مثيلين وغالبا ما تحدث هذه العملية بفعل الضوء ويتكون المشتق فوتوألدين (Photoaldrin) والذي يحدث له أكسدة بيولوجية ويتكون ايبوكسيد فوتو ألدرين (Photoaldrin epoxide) . أو بالأكسدة من خلال تكوين رابطة أكسيجين على ذرة الكربون رقم (٧) و التي تتأكسد بيولوجيا بدورها إلى مجموعة ألدهيد حلقى كما بالشكل رقم (١٧-٩):



شكل (١٧-٩) : مسارات تمثيل و تحول مركب الألدرين :

٤ ــ الأيسودرين : (Isodrin :Endo-Endo)

يعد الأيسودرين هو المشابه إنــدو ــ إنــدو (Endo – Endo) لمركــب الألدرين :

isodrin

وتسميته العلمية هي : ١ , ٢ , ٣ , ٤ , ١٠ , ١٠ ــ هكساكلورو ــ ١ ٤, , a٤ , ٥ ,٨ , a٨ ــ هكساهيدرو ١و٤ــ إندو ــ ٥ ,٨ ــ إنــدو داى ميثانونفثالين .

ويصنف المركب ضمن مرتبة السمية الأولــى (Class : I) لخطورتــه على الصحة العامة فهو سم عصبى لامس و معدى عالى السمية للثدييــات والحيوانات ذوات الدم الحار (حيث يمتص بالجلد والقناة الهضميــة) تبلــغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ١٥ مللج / كــج من وزن الجسم حيث تبلغ سمية ١٧ ضعــف ســمية الكلــوردان . وتبلــغ الجرعة القاتلة للنصف بالفئران عن طريق الجلد ٩ مللج / كج .

و يعد أقصى تركيز مسموح بتواجده في المياه (Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة في الشرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) (MACw) هو : ٠,٠٠٠٥ في حين أقصى تركيز مسموح بتواجده في هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٠٠٢ أما مستوى المتبقيات منه و التي لا ينتج عنها أي تأثيرات (NEL) فهي: ٠,٠٢ في حين حد الأخذ اليومي : التناول اليومي المقبول : Accepteable Daily Intake) (ADI هو : ٠,٠٠٠٢ . أما مستوى الأمان المسموح بتواجده في اللحوم فهو ١,٠ وباللبن ٠,٠٠٨ وبالخضر والثمار التفاحية والبيض والحبوب ٠,٢ مللج / كج .

ويتراكم المركب حيويا بالأنسجة الدهنية ويخزن فيها بصورة أيسودرين أو أيسودرين ايبوكسيد و يفرز المركب بلبن الأمهات الثديية مما يؤدي لتسمم صغارهن الرضع .

وتشبيع الرابطة الزوجية يؤدي لخفض في مستوى السمية وللمركب درجة ثبات عالية فأثره الباقي طويل يمتد وحتى ثماني سنوات والمركب ثابت بالوسط القلوي وينحل بالوسط الحامض

وبتعرض المركب للعوامل البيئية المؤكسدة ينتج المشتق الأكسيجيني أيسودرين ايبوكسيد : الإندرين (Isodrin epoxide · Endrin) و الذي يتحول عند زيادة الوسط المائي إلي أيسودرين ديول (Isodrin diol).

$$\xrightarrow{RCO_3H}$$

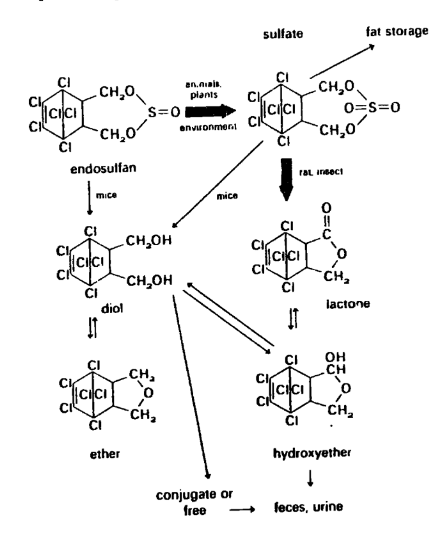
isodrin epoxide: endrin

trans-diol

سميته للمركب الأصلي ، شكل رقم (١٧-١٠).وأثره المتبقي طويل فيبقــــى بالتربة لأكثر من سنة والمركب أيضا ثابت فى الضوء وغير متطاير.

وللمركب صفات تراكمية بالأنسجة الدهنية فمعـــدل تراكمـــه ٣,٦ ويتـــم إخراجه بالبول .كما له سمية منخفضة على المفترســـات والنحـــل والطيـــور والأسماك ويؤثر على الجهاز التنفسي فيثبط إنزيم السيتوكروم أكسيديز.

أما مستوى الأمان المسموح به بـــالحبوب النجيليـــة ٠.١ و بـــالخضر و الشاى ٠,٢ وبالبذور الذيتيه ١,٠ مللج / كج (جزء في المليون) .



شكل رقم (١٧-١٠) : تمثيل و تحول مركب الإندوسلفان

٦-الهبتا كلور (Hepta chlor)

تم التعرف على هذا المركب كناتج ثانوي لتفاعل تحضـــير الكلــوردان ويتم بتفاعل كلورو سيكلو بنتا دايين (HCCPD) مع سيكلو بنتا دايين (CPD) فى وجود عملية كلورة (Chlorination) بالسفونيل كلوريد فى رابع كلوريد الكربـون أو من خلال عملية كلورة مباشرة فتعطى مشتق أحادى الـــهالوجين يتحلــل لمشتق هيدروكسي ثم يضاف الكلور فى وجود السلفونيل كلوريد :

Diels–Alder reaction. $SOCl_2$

Heptachlor

1,4,5,6,7,8,8-heptachloro-3a,4,7,7a-tetrahydro-4,7-endomethanoindene.

ويصنف المركب تبعا لمراتب الســـمية بالمرتبـــة الأولـــى (Class I) لخطورته على الإنسان و الثدييات والحيوانات ذات الدم الحار وعلي الصحـــة العامة ومكونات النظام البيئي (Ecosystem components) . فـــهو ســـم عصبـــي لامس تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران بالفم (LD_{50}) ١٠٠ مللج/كجم مـــن وزن الجسم فسميته تبلغ خمسة أمثال مركـــب الكلـــوردان ويـــتراكم حيويـــا بالأنسجة الدهنية صورة هبتاكلور و هبتاكلور ايبوكسيد ويفرز بلبن الثدييـــات فيؤدى لتسمم الأطفال الرضع وتبلغ الجرعة القاتلة للنصـــف للفـــئران عـــن طريق الجلد ١٩٥ ميليجرام /كجم من وزن الجسم و أقصى تركيز مســـموح بتواجده بالمياه(Max. Allowable Concentration : MACw) المستخدمة فى الشـــرب والأغراض المنزلية (Sanitary domestic uses) هو ٠,٠٥ مللج/لتر(فمعدل ذوبانه فى الماء ١٠٠ مللج/لتر أى ١٠٠٠ جزء فى المليون وأقصى تركيز مســموح بتواجده بهواء منطقة عمل (MACwz) هو ٠,٠١مللج/ م ٣ وعند بلوغه تركيز ١٠٠٠ مللج / م ٣ يؤدى لتسمم الإنسان . أما مستوى متبقياتـــه والتـــي لـــها تأثيرات عكسية فهو ٠,٢٥بالقطط و ٠,٠٦الكلاب في حيـــن أن حـــد الأخـــذ (التناول) اليومى المقبول (ADI) هو ٠,٠٠٠٥ مللج/كجم/يـــوم . ومســتوى الأمان المسموح به على اللحوم ٠,٠٢ و بالبيض ٠,٠٥وبالخضر والحبـــوب والبذور الزيتية ٠,٠٢وبالثمار ٠,٠١ جزء في المليون .

و يؤدى التعرض له إلي تشنجات صرعيه (Epilophform) فهو منبه للجهاز العصبي المركزي (CNS) كما يؤدي إلي فشل وإستسقاء برانشـيمة الكبـد و طلانية الأنابيب البولية كما يؤثر على إنزيم السيتوكرم أوكسيديز .

وتؤدي عملية تشبيع الرابطة الزوجية يؤدى لإنخفاض سـميته : فاعليتـه البيولوجية (Biological activity) . والمركب أقل ثبات من الكلـوردان و لـه درجة تطاير عالية (٣ × ١٠ $^{-٤}$ مم ز) خاصة بالأماكن المغلقـة ويتحلـل بالوسط الحامض وثابت بالوسط القلوي .

أما بتعرض متبقيات الهبتاكلور للعوامل البيئة المؤكسـدة فيتحـول إلـي مركب هبتاكلور ايبوكسيد (Heptachlor epoxide) الأكثر سمية و الأقـل ثباتـا للرطوبة و القلويات :

oxidation

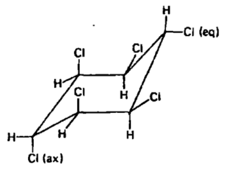
Heptachlor

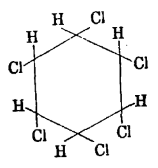
أما عند تعرض متبقياته للعوامل البيئية المختزلة فيؤدي إلي إنفـراد ذرة كلور من الحلقة الخماسية ويتكون ديكلور هبتا كلور بينما لا تحـدث للـهبتا كلور عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) . و الشكل التـالي رقـم (١٧-١١) تمثيل الهبتاكلور خاصة مماكناته التمثيليه .

شكل رقم (١٧-١١) : تمثيل و تحول مركب الهبتاكلور

٣-عائلة هكساكلورو سيكلوهكسان(HexaChloro cyclo Hexane :HCH) :

أكتشف المركب عام ١٨٢٥ قبل أن تكتشف خواصه الإبادية و السامة من قبل العالم ميخائيل فراداى M . Faraday عام ١٨٣٦ من خلال كلورة (Chlorination) البنزين فى وجود الضوء :





والمركب لا يذوب فى الماء تقريبا و عالى التطاير وثابت ضد الضوء كذلك ثابت بالوسط القلوى والمتعادل والحامض فابخرته المتطايرة تثبط نمو الفطريات والجراثيم .

ويوجد للمركب ستة عشرة مشابه فراغى (كما يجب و ألا تنسى أن مركب السيكلو هكسان أصلاً يوجد فى صورة متشابهين هما :

أ ــ المشابه مضاهى :سيس (Cis) : ويأخذ شكل الكرسى (Chair form)
حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاث ذرات كربون الأخرى فى مستوى أخر . وهو أكثر ثبات ويحتاج لطاقة أقل لتكوينه ، شكل رقم (١٧-١٢) .

ب ــ المشابه مخالف : ترانس (Trans) ويأخذ شكل القارب (Boat form)
حيث يوجد ثلاث ذرات كربون فى مستوى والثلاثة الأخرى فى مستوى أخر .

ويلاحظ أن الستة عشرة متشابها والناتجة من إرتباط كل ذرة كربون من الست ذرات بذرة هيدروجين وذرة كلور حيث تقع ذرات الكلور فى مستوى أعلى ذرات الكربون وتقع ذرات الهيدروجين فى مستوى أسفل ذرة الكربون أى أن كل إستبدال لذرة الكربون بالحلقة يظهر خلال الرابطة الإستوائية

(Equatorial bond : e : eq) وتقع تحت الحلقة و الأخرى يظهر خلال الرابطـــة المحورية (Axial bond : a: ax) وتقع خارج المستوى السابق .

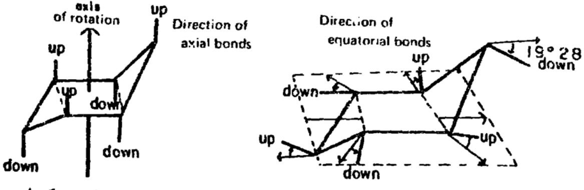
β δ α γ ε

AXIAL TRIPLETS

Electronegative centers

EQUATORIAL TRIPLETS

γ-isomer : Cl atoms are arranged in the order of a a a e e e (① ② ③ ④ ⑤ ⑥)



شكل رقم (١٧-١٢) :كيفية توزيع ذرات الكلور بمشابهات مركب هكسا كلورو سيكلو هكسان و مدي إنطباق المشابهات علي المسافات بين الفرج بالغشاء

وبفصل هذه المتشابهات لاختبار درجة فاعليتها البيولوجية (درجة سميتها) وجد أن ، جدول رقم (١٧-٥) :

أ ـ المشابه ألفا(α- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع (aae eee)

و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن فسميته المزمنة عالية وسميته الحادة ضعيفة و يضاد سمية المشابه جاما . و هو مشابه ضعيف من حيث إثارته للكائن المعرض فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوى .

α- (70%)

ب ـالمشابه بيتا(β- isomer) :حيث ذرات الكلور فى الموضع (ecc e ec)

و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن فسميته المزمنة عالية وهو مشابه ضعيف من حيث إثارته فهو ضعيف الإنطباق على المستقبل الحيوي .

β-(6%)

ج ـالمشابه جاما(γ- isomer): حيث ذرات الكلور فى الموضع (aaa eee)

ويوجد بالخليط بنسبة ٨-١٥% و له صفات تراكمية عالية فيؤدى لتسمم مزمن . و هو أكثر المتشابهات سمية فتبلغ سميته ١٠٠-١٠٠٠ ضعف قدر أى مشابه أخر فالمشابة قوى وشديد الإثارة و ضغطه البخارى عالى ٩,٤ × ١٠$^{-٦}$ مللم ز / ٢٠°م . و ثابت كيميائيا عدا بالمحاليل القلوية حيث تحدث له عملية ديهيدروكلورة (Dehydrochlorination) و أكتشفه العالم Van der linden وسمى بأسمه ليندين : Lindane ويحتوى على٩٩ % من المشابه

γ-(13%)

ء ـ المشابه دلتا(δ- isomer):حيث ذرات الكلور فى الموضع (aee eee)

و سميته قوية لكن أقل من المشابه جاما حيث إنطباقه قوى على المستقبل ويضاد سميته المشابه جاما .

δ-(6%)

هـ المشابه إبيسيلون(ε- isomer):حيث ذرات الكلور في الموضع (aee aee)

و هو غير فعال فلا ينطبق على المستقبل الحيوى

ε–(traces only)

جدول رقم (١٧-٥): متشابهات مركب سادس كلوريد البنزين وبعض صفاتها الهامة

أسم المشابه	% للموت	تركيزه	% وجوده	درجة إنصهاره
ألفا سادس كلوريد البنزين : (α – BHC)	٦٢	٠,١	٦٥ -٧٥	١٦٠
بيتا سادس كلوريد البنزين : (β – BHC)	٥	١,٠	٥-٦	١٦٠
جاما سادس كلوريد البنزين : (γ- BHC)	٩٨	٠,٠٠٠٠٥	١٠ -١٥	١١٣
دلتا سادس كلوريد البنزين : (δ-BHC)	٤٦	١,٠	٦	١٣٩
إبسيلون سادس كلوريد البنزين : (ε-BHC)	٣	١,٠	٣-٥	٢٢٠
كلورو سيكلو هكسان	٣	١,٠	٤	٨٩

ولقد شرح Mullin اختلاف سمية المتشابهات و أعزاها إلي إختلاف مقدرتها على الانطباق (fitting) على (Hypothetical lattice) بغشاء المحور فالمشابه ألفا ضعيف الإثاره و المشابه بيتا ضعيف والمشابه جاما قوى وشديد الإثارة والسمية و المشابه دلتا قوى و المشابه إيبسلون غير فعال حيث أعزى التفاوت فى درجة السمية الى التفاوت في الإنطباق بإحكام على الثقوب بالغشاء و التى ربما تخرب تركيب الغشاء ذو مساحة الثقوب القليلة أو بالنفاذ خلالها لصغر حجمها فتعطى التأثير القوى من حيث شدة الإثارة و التأثيرات السامة فى حين المشابهات كبيرة الحجم لا يمكنها النفاذ فتصبح غير نشطة :

أ ـ فإما أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن كبر حجمها لا يجعلها تنفذ ولكن ربما إنطباقها يخرب الغشاء

ب ــ أو أن المشابه ينطبق بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولصغر حجمه عن هذه الثقوب فينفذ منها ويرتبط بمكان التأثير .
جـ ــ أو أن ينطبق المشابه بقوة و إحكام على الثقوب المنتشرة بالغشاء ولكن لكبر حجمه لا يمكنه النفاذ و بالتالى إظهار الفاعلية البيولوجية .

وبفرض أن آلية فعله تتضمن تخلل جزئياته لليبوبروتين بخلايا الأنسجة العصبية ثم يضعف أو يفسد إنتقال الأيونات لحظة إنتقال النبض العصبى كما يؤثر على تمثيل الليبيدات فى مجموعة مشتقات الإينوسيتول متنافسة مع التركيبات القريبة الشبة منه وهى الميسواينوسيتول (meso inosetol) فاللندين ليس مماكن له تماماً ولكن هيدروكسيل الإينوسيتول هو المماكن للندين (فالخمائر (Sacharomyces) ترتبط بالعديد من الهكساكلورو و السيكلو هكسانات الأخرى الخاصة بتمثيل اللندين) و يمكن زيادة التنشيط أكثر بإضافة الميسواينوسيتول أي أن اللندين يلعب دور مضاد للتمثيل (Anti metabolite) للميسواينوسيتول و يعضد ذلك :

- السلالات التى تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر *Nematospora craisa gossipii* فيقف نموهما باللندين ويمكن عكس التأثير بالميسواينوسيتول .
- السلالات التى لا تحتاج للميسواينوسيتول من الخمائر يمكن عكس التثبيط بها بالإينوسيتول .

كما ظهر الإينوسيتول بالحالات المتأخرة من التسمم وقبل الموت . كذلك يؤدى لتراكم كميات كبيرة من الكوليسترول بالأنسجة المسممة ، لذا يفترض أنه يؤثر على معقد ليبوبروتينى سيترين (Lipoprotein sterine) وتركيبات خلوية أخرى .

و اللندين : جامكسان (Gamexane) سمم عصبى (Neuro toxicant) يتوزع في ثلاثة ساعات خلال أعضاء الجسم ، فيدخل الجسم عن طريق الفم والجلد والفتحات التنفسية و الأخيرة أخطرها حيث يتم التسمم بجرعة فى حدود ٢٥ ــ ٦٠ مللج / م^{٣} .

حيث تظهر تأثيراته خلال الساعات الأولى من التسمم على الجهاز العصبى المركزى للإنسان والحيوان وذوات الدم الحار .

والمركب سميته منخفضة للثدييات ١٠٠٠ مللج / كـــج ولكـــن أوقـــف إستخدامه لإحداثه سرطانات على المدى الطويل بالكبد والمخ ولو أنـــه مـــا زال يستخدم فى بعض الدول النامية أو اقتصر استخدامه فى مكافحة الجـراد والنمل الأبيض والقراد لذا يصنف ضمن المرتبة الثانية للسمية (Class : I) فتبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران وبطريق الفم كما سبق ١٠٠٠ مللـــج / كج بينما أقصى تركيز مسموح بتواجده فى هواء منطقـــة عمـــل محيطـــه (MACwz) هو ٠,٩ مللج / م[٣]

أما أقصى متوسط تركيز مسموح بتواجده (MACad) هو ٠,٠٣ في حين أن أعلي تركيز خاطف(Highest momentary hm) مسموح بتواجده (MAC hm) في حين أن أقصي تركيز مسموح بتواجده في المياه هو ٠,٠٥ أما من حيـــث مستوي التعرض الأمن المبدئي لمتبقيات مركب سادس كلوريد البـــنزين هـــو (highest momentary Tentative Safe Exposure Level TSEL hm) ٠,٠١٣و مســتوى التركيز الذى لا يحدث عنده أى تأثيرات (NEL) هو : ١,٥ مللـــج / كـــج . أما حد التناول اليومى المقبول (ADI) فهو ٠,٠١٢٥ مللج / كج / يـــوم . و مستوى الأمان المسموح بتواجده فى اللحوم ٠,٢ و باللبن ٠,٠١ و بـــالبيض ٠,١ و بالحبوب و الخضر الورقية والثمار التفاحية ٠,٥ والثمـــار ذات القشرة ٠,٢ وبالثمار الحجرية والبذور ١,٠ مللج / كج .

و كما سبق فهو سم يلعب دوره المحتمل من خلال نشاطه العصبى (Neuroactive) و لكن بطريقة لا تماثل مثيلتها بالددت و يعضد ذلك :

أ- نمو الأعراض المتضمنة للرجفات (Tremors) وعدم إنتظام الخطوة (Ataxia) والتمدد (Prolongation) و إجهاد (Prostration)

ب-يحدث التنفس بقوة كما فى مركب الددت ومماثل له مع أمتداد وقت التسمم نوعاً ما عن مركب الددت .

ج-زيادة مستوى الأستيل كولين بالأعصاب المخية كما بالددت .

د- نشاط كهربى زائد بالمحاور المسممة كما بالددت إلا أن مركب الددت يعطى زيادة فى (spike) المتعدد من ٢٥٠ ـــ ٧٠٠ ميكروفولت بينما اللندين يعطى ٥٠ ـــ ١٠٠ ميكروفولت

•-له معامل إرتباط حراري سالب ولكن قيمته العددية أقل من الددت فبإرتفاع الحرارة إلى ١٧ ° م مع مركب الددت يزيد سميته إلى ١٩ ضعف في حين مع اللندين يزداد إلى ٢-٣ مرة .

و للمركب و مشابهاته صفات تراكمية عالية تؤدي لتسمم مزمن عالي خاصة المشابة ألفا و بيتا . حيث يخزن ٧٥ % من الجرعة بالأنسجة الدهنية في صورة ثيو كلور فينول و فينول و مقترناته مع الجليكورونيك و السلفونيك كذلك بأنسجة العضلات والجلد و الأكثر خطورة من مروره خلال لبن الأمهات الثديية لصغارهن أثناء الرضاعة وتعرضهم للتسمم دون حدوث تغير أو تمثيل له هو تحلله وإنتقاله للجنين عبر المشيمة (Placenta) ، أما تأثيره على الحشرات فيتحرك مع تيار الليمف حتى يصل للجهاز العصبي ويتركز بتركيز عالي بالمناطق الطرفية (المحيطة) في العقد العصبية (ganglia) للأجزاء الصدرية والبطنية (Cephalic & Abdominal) فتبدأ الأعراض بإثارة ثم فقد التوافق الحركي (Coordination & movement) ثم الشلل للمواقع مع زيادة حادة في كثافة التنفس حيث له تأثير مدخن (Fumigant effect) لإرتفاع ضغطه البخاري ، لذا تزداد السمية التنفسية بإرتفاع الحرارة في نفس الوقت تنخفض السمية بالملامسة بارتفاعها كما يؤدي لاضطراب في تخليق الاستيل كولين .

وبالنسبة للأعراض الهستولوجية فتظهر تغيرات نسيجية بخلايا الهيموليمف كزياد عددها وتفاوت أنواعها وهدم لبروتوبلازم وأنوية الخلايا .

يمثل المركب بسرعة معقولة (not with standing) للثبات العالي بالأوساط البيولوجية لمواد غير سامة ذائبة في الماء . و أول خطوة في التمثيل ، شكل رقم (١٧-١٣) و هي تكوين بنتاكلورو سيكلوهكسين بالأضافة لوجود الكائنات الحية و التي تساهم في تحويل المشابه جاما γ إلى المشابه ألفا α بنتا كلورو سيكلوهكسين و ألفا تتراكلورو سيكلو هكسادايين و بنتا و تتراكلوروبنزين .

γ-hexachlorocyclohexane
γ-BHC
chlorobenzene
α-HChCH
α-PChCH ------→ PChB
α-TChCH
Soil
γ-pentachlorocyclohexane
TeChB
γ-tetrachlorocyclohexadiene-3,5
mercapturic acid
1, 2, 4-TB
2, 3, 5-TP
2, 4, 5-TP

$R = -CH_2-CH-NH-CO-CH_2-CH_2-CH$ (with $CH_2-NH-CH_2-COOH$ and NH, $COOH$)

·CH—COOH
NHCOCH$_3$
Glucuronic acid

Glutathione

شكل رقم (١٧-١٣):تمثيل المشابه جاما-هكسا كلورو سيكلو هكسان

ويمثل بنتا كلورسيكلوهكسين فى عدة مسارات ولكن فى كل الحالات فإن الفينولات و الثيوفينولات تتكون كناتج رئيسى يسهل إخراجه بالكائنات الحية حيث وجد بالحشرات علي سبيل المثال إنزيمات خاصة بعملية الديكلوره يساهم معها الجلوتاثيون لإعطاء نواتج داى كلورو فينول و داى كلورو ثيو فينول . وبالنسبة للمثلات الناتجة والذائبة بالماء مثل ١ , ٢ , ٤ , ٥ - تترا كلورو بنزين و ١ , ٢ , ٤ - تراى كلورو بنزين و ٤ - كلورو بنزين . أما بالنسبة للحيوانات فينهار بها إلى بنتاكلورو سيكلوهكسين وتترا كلورو سيكلو هكسادايين .

والأتجاه الثانى فى التمثيل مقابل تترا كلورو سيكلو هكسادايين و ١ , ٢ , ٤- تراى كلورو بنزين فإنها تحتاج لإمداد بالطاقة للأكسدة المباشرة للحلقة و التى تعود لتكوين الكلورفينول الذائب بالماء والمخرج بالبول .

أما بالنسبة للتمثيل فى النبات فيمثل الى بنتا -كلورو سيكلوهكسين و ١ , ٢ , ٤- تراى كلوروبنزين وقد يستخدم النبات هذه الممثلات فى عملياته الحيوية حيث لم يستدل على إفرازه لهم .

٤-عائلة التربينات عديدة الكلور (Poly chloro Terpenes) :

مجموعة من المركبات الهيدروكربونية العضوية المحتوية على الكلور وهى سموم عصبية لامسة ومعدية تؤثر علـى الجهاز العصبى خاصة للاكاروسات والحشرات كما أن لها تأثيرعالى عن طريق الاستنشاق حيث يظهر تأثير أبخرتها بالهواء عند تركيز ٤ مللج / م^{٣} .

وسميتها متوسطة للإنسان وذوات الدم الحار ولها معدل تراكم بسيط بالأنسجة الدهنية .

وهى مركبات ثابتة تحت الظروف الخارجية فلها أثر متبقى طويل فتبلغ فترة بقائها بالتربة عشرة سنوات وتتحرك خلال حبيباتها مهاجرة للمسطحات المائية وتتخلل جذور النباتات وتتراكم فيها .

Alpha-pinene Camphene

التوكسافين (Toxaphene)

وهو مركب من التربينات المكلورة ذات التركيبة العامة ($C_{10}H_{10}Cl_8$)
و يخلق المركب بكلورة الكامفين والمركب لا يذوب في الماء تقريبا (٣ جزء في المليون) وينهار بالحرارة فينفرد منه كلوريد الهيدروجين وهو ما يحدث أيضا تحت تأثير الوسط القلوى (خاصة ما إذا كان بالوسط أملاح حديد) كذلك فى وجود الأشعة الفوق بنسفجية والوسط المتعادل .

ويصنف التوكسافين ضمن مرتبة السمية الأولى (Class : I) لخطورته على الصحة العامة والثدييات والحيوانات ذوات الدم الحار كذلك شديد السمية على الطيور والأسماك والنحل و الأعداء الحيوية .

و للمركب أثر تراكمى حيث يحزن بالأنسجة الدهنية بالجسم كما يفرز بلبن الأمهات الثديية لصغارهن الرضع .

و أقصى تركيز مسموح به فى هواء منطقة عمل محيطه (MACwz) هو : ٠,٥ مللج / م^{٣} . وتبلغ الجرعة القاتلة للنصف من الفئران عن طريق الفم (LD_{50}) : ٥٠ مللج / كج حيث تبلغ سميته ٤ أمثال مركب الددت . والحد المسموح بتناوله يوميا (ADI) هو : ٠,٠٠٠٥ مللج / كج / يوم .

الباب الثامن عشر

السموم الطبيعية وآلية فعلها واستجابة الجهاز العصبى لها

السموم الطبيعية
آلية فعلها واستجابة الجهاز العصبي لها

Natural Poisons, Mode of action & Nervous System Response

تمتاز جزئيات السموم الطبيعية ساء أكانت نباتية أو حيوانية ببساطة تركيبها الكيميائى و الذي لا يتعدى الكربون والهيدروجين و الأكسيجين والنتروجين ومن هنا فليس لها أثر متبقى طويل يؤثر على حيوية الكائنات المتعرضة لها سواء أكانت نباتية أو حيوانية و صفاتهما الطبيعية والكيميائية و ذلك نتيجة سرعة تدهورها و إنهيارها (Deterioration) لسرعة تأثرها بالعوامل الجوية خاصة انهيارها السريع بالحرارة (Thermal degradation) أو الضوء (Photo chemical degradation) . فتتحول لممثلات (Metabolites) أقل أو عديمة السمية .

١-السموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical Poisons) :

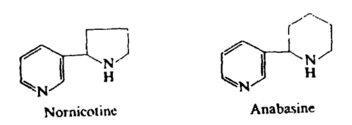
والسموم الطبيعية النباتية (Natural Botanical poisons) أغلبها سموم عصبية سريعة بالملامسة (Neuro contact poisons) كما أن لها تأثير مدخن (Fumigant effect) عن طريق أبخرتها فلمعظم جزيئاتها مقدرة عالية على التطاير (Volatility) والبخر (Evaporation) خاصة مع أرتفاع درجة الحرارة .

١-١-النيكوتين (Nicotine) :

النيكوتين ألكالويد يعزل من ورق نبات الدخان بالتقطير البخاري أو الاستخلاص بالمذيبات و تبلغ نسبتة ١٤ % وفى صورة كبريتات نيكوتين .

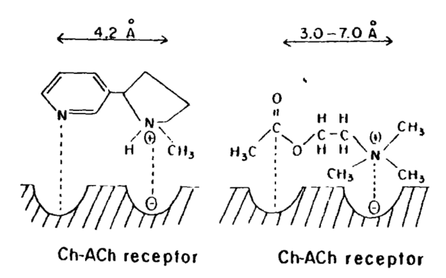
l-3(1-methyl-2-pyrrolidyl)pyridine

كما يحتوي مستخلص نبات الدخان أيضا علي ألكـــالويدات قريبـــة مـــن حيث التركيب البنائي و الكيميائي و أهمها النورنيكوتيـــن (Nor nicotine) و الأناباسين (Anabasine) .



ويوجد النيكوتين فى الطبيعة فى صورة مشابة ضوئـــى يســـارى (L- isomer) فللمركب نشاط ضوئى (Optical activity) حيث يوجد شكلين تركيبيـــن فراغين مختلفين إحداهما صورة فى المرآة للآخر (Enantiomorphos) كنتيجـــة للاختلاف النسبى فى الترتيب الفراغى للمجاميع المستبدلة ، فذرة الكربـــون رقم (٢) فى حلقة البيروليدين غير متماثلـــة (Asymmetrical carbon atom) يتصل بها أربعة مجاميع مختلفة .

و تبلغ الفاعلية البيولوجيـــة : الســـمية (Biological activity : Toxicity) للمشابه الضوئي اليساري عشرة أمثال المشابه اليمينى (D-isomer) وهو مـــا يتوقف بدورة كنتيجة مباشرة على الشكل العام للتركيب الفراغى لجزيئـــى المركب و التي تتيح بدورها المقدرة على الانطباق التام على سطح المســـتقبل الحيوى وهو ما يعزى للموائمة العالية : الميل (Affinity) لشـــكل الجزيئـــى الفراغى وسطح المستقبل الحيوى [منـــاطق الإتصـــال الشـــبكية الكولونيـــة المحتوية على الوسيط الكيميائى الناقل : الأسيتيل كولين (Acetyl choline) فـــى أماكن التقاء الشـــبك العصبيـــة (Synaptic junctions)] فينبـــه (Stimulates) المستقبلات النيكوتنية (Nicotinic receptors) فى العقد العصبيـــة اللاإراديـــة (Autonomic ganglia) بالألتقاءات العصبية العضلية (Neuro muscular junction) وبعض المسارات الأخرى بالجهاز العصبى المركزى .



كذلك تختلف درجة سمية الجزيئات المرتبطة بالموضع بيتا (β- position)
عن الجزيئات المرتبطة بالموضع ألفا (α -position) :

α-Nicotine β-Nicotine

ويلاحظ احتواء مستخلص النيكوتين الطبيعي أيضا على الكالويدات أخرى سامة ذات تركيب كيميائى قريب من التركيب الكيميائى لجزيئى النيكوتين وهى :

أ- النور نيكوتين (Nor nicotine) :

وهي مركبات مطابقة لمثيلتها ألفا و بيتا -نيكوتين عدا مجموعة الميثيل المعلقة بذرة نيتروجين حلقة البيروليدين الخماسية (Pyrolidine ring) :

α-Nornicotine β-Nornicotine

ب-الآناباسين (Anabasine) :

و يوجد جزيئى الآناباسين أيضا أرتباط بين الحلقتين فـــى الموضـــع ألفـــا أناباسين و أرتباط فى الموضع بتيا آناباسين حيث تبلغ سمية المشابه بتيــــا- آناباسين عشرة أمثال سمية المشابه ألفا- آناباسين رغم تساوى المسافة بينــهما فى كل منهما وهى ٤،٢ أنجستروم أى أن الأرتباط فى الوضع بتيــــا فـــى الاناباسين يعطى مركب نشط بيولوجيا و له فاعلية بيولوجية

α- Anabasine

المشابه ألفا : غير نشط بيولوجيا

Anabasine (Neonicotine)

المشابه بيتا : نشط بيولوجيا

ج-نيكوتيرين (Nicotyrine) :

وله تقريبا سمية الميتانيكوتين ، حيث تتراوح سميته ٧ ـــ ١٠ مرة مـــن سمية النيكوتين

Nicotyrine

د-ميتا نيكوتين (Meta nicotine) :

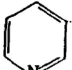
حيث تكون حلقة البيروليدين (Pyrolidine) مكسورة وسميته أقل من النيكوتين

Metanicotine

ويلاحظ أحتواء جزئيات النيكوتين على مركزين قادرين على إظهار السمية (الفاعلية البيولوجية) هما :

أ-حلقة البيروليدين (Pyrolidine ring) :

وهى حلقة خماسية و ليست آروماتية ولكنها ذات طبيعة قاعدية عالية حيث لوغاريتم ثابت التفكك لها (Dissociation Constant : pka) يتراوح بين ٧ ــ ٩ لوجود ظاهرة الرنين (Resonance phenomena) حيث ترجع قاعديتها لوجود زوج من الإليكترونات الغير مشتركة على ذرة النيتروجين (Un chaired pair electrons)



ب-حلقة البيريدين (Pyridine ring) :

وهى حلقة سداسية وذات طبيعة آروماتية و قاعديتها ضعيفة فيبلغ لوغاريتم ثابت التفكك لها (pka) ٣,١ وترتبط بحلقة البيروليدين في الموضع بيتا .

و مماكنات النيكوتين ذات قيم لوغاريتم ثابت تفكك (pk_1) ٧,٩ : و (pk_2) ٣,١عند أس تركيز أيون هيدروجين (pH) : ٧ وعليه يكون :

٩٠% من جزئيات النيكوتين فى هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون فى الصورة النشطة البروتونية المتأينة (Protonated n.)

١٠ % من جزئيات النيكوتين فى هذه البيئة المائية المتعادلة (pH) : ٧ يكون فى الصورة النشطة القاعدية الحرة

أى أن :

الصورة الغير متأينة(غير نشطة)Unprotonated

الصورة المتأينة (النشطة) protonated

$$[BH]/[H^+][B^+] - [H^+]/Ka - [BH]/[B^-] -$$

$$١٠/١ = \quad ١٠^{-٨} / ١٠^{-٧} =$$

Nicotine

الصورة الغير متأينة (١٠ %)

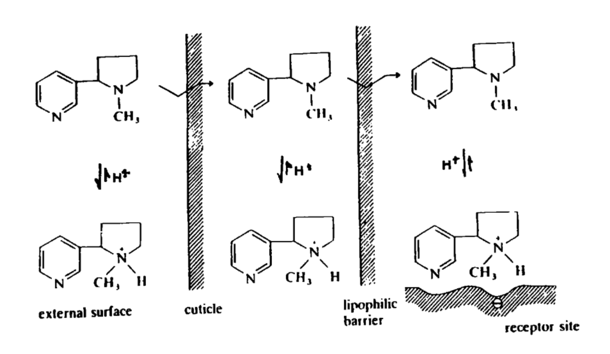
الصورة المتأينة البروتونية النشطة ٩٠ % حيث ينجذب نيتروجين البيروليدين للموقع الأنيوني بقوى المركب

والصورة القاعدية الحرة (Free base molecules) تختزن الاغشية المحيطة بالشبك وعقب اختراقها تتحول للصورة البروتونية النشطة والتي تتفاعل مع مكان المستقبل بالعصب .

فتأين ذرة النيتروجين (PH : ٦,٥) يقلل قدرتها على الذوبان بدهون الأغشية لكنها تخترق الغشاء بسهولة وتخرج منه بسهولة مرة أخرى لعدم إرتباطها ، شكل رقم (١٨-١) .

فكما سبق ترتبط الفاعلية البيولوجية (النشاط الحيوى) بتركيز جزيئي النيكوتين الغير متأين حيث ثابت تغلغله ينخفض بزيادة أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) ولذا فعند رقم هيدروجين (pH) قدره = ٥ تبلغ السمية من ٥ ــ ٧ ضعف مثيلتها عند أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) قدره ٢.

كذلك توجد علاقة بين تركيب الجزيئي الكيميائي و البنائي ودرجة السمية من حيث موضع إرتباط حلقة البيريدين مع حلقة البيروليدين الخماسية : فسمية الجزئيات المرتبطة بالموضع بيتا (β) عشرة أمثال سمية الجزئيات المرتبطة معا في الموضع ألفا (α) رغم تساوى المسافة بينهما بكلا الإرتباطين وهى ٤،٢ أنجستروم .



شكل رقم (١٨-١) : تأثير درجة تأين ذرة النيتروجين علي مقدرتها علي الذوبان في ليبيدات الأغشية و الفاعلية البيولوجية

آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين على الفقريات والحشرات :

ظلت آلية فعل النيكوتين فترة طويلة محـــيرةً للتوكسيكولوجســـت لأن فعلــه يماثل العديد من تأثيرات الأسيتيل كولين حتى أن هذه التأثيرات (والخاصـــة بحقن الأسيتيل كولين) والمماثلة لمثيلتـــها بـــالنيكوتين ســـميت بالتـــأثيرات النيكوتينية (Nicotinic effects) حيث تتداخل جزيئاته في الإلتقاءات العصبيـــة العضلية بنهايات الأعصاب : الشـــبك العصبيـــة (Synapses) فتعوق مستقبلات الأسيتيل كولين فيظل السيال العصبي بصفة مستمرة حتـــى تجهد العضلات . ففعل النيكوتين فى هذه الأماكن مشـــابه (mimices normal transmitters) ، جدول رقم (١٨-١) مما يؤدى إلي :

أ-زيادة اللعاب (Salivation) .

ب-القيىء (Vomiting) نتيجة تنبهه العقد العصبية (ganglionic stimulation)

ج-ضعف العضلات .

د-تليف (Fibrilation) لتنبهه الإلتقاءات العصبية العضلة

ه-إنقباضات كولونيه (Cholinic convulsions)

و-توقف التنفس (Cessation of Respiration) لتأثيرها على الجهاز العصبي المركزي (CNS) .

جدول رقم (١٨-١) : النيكوتينات السامة الموقفه لمستقبل الأسيتيل كولين فى رووس الذباب :

المركب	% لسد ١٠$^{-٨}$ مول الإرتباط المسكرينى بتركيز ١٠$^{-٤}$ من المركب	LD_{50} (μg / fly)
نيكوتين	١٠٢	٥
أنابامسين	٩٨	٤
٣-بيريدنيل ميثيل داى ميثيل أمين	٩٢	١٦
٣-بيريدنيل ميثيل داى إيثيل أمين	٩٧	١١
ن ون- داى إيثيل نيكوتينا أميد	٠	أكثر من ١٠٠
ن- (٣ بيريدنيل ميثيل) مورفين	٠	أكثر من ١٠٠

و إذا ما أخذنا فى الإعتبار نظرية النقاط الثلاث وأن الفاعلية البيولوجية (السمية) لجزيئى المركب السام يعتمد على الوضع الفراغى المميز للمجاميع x ، y ، z بالجزيئى مقابل x ، y ، z بسطح المستقبل الحيوي :

أ ــ فإذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل في مجموعتين فقط فإن كلا المتشابهين اليسارى (L) و اليمينى (D) سيظهر نفس الإستجابة من حيث الفاعلية البيولوجية .

ب ــ أما إذا كانت الفاعلية البيولوجية تنتج من تلامس المستقبل فى ثلاث مجاميع فهنا نجد أن إحدى المتشابهين فقطً هو الذى سيظهر الفاعلية البيولوجية نتيجة تطابق و إنطباق تركيبة الكيميائى الفراغى مع الثلاث نقاط بالمستقبل الحيوي .

وتظهر آلية (ميكانيكية) فعل النيكوتين (Mode of action) في كونه مضاد (Agonist) لمستقبل الأسيتيل كولين (Acetyl Choline receptor) حيث يعد مستقبل الأسيتيل كولين بكلا من الفقاريات والحشرات الهدف الأول لجزئيات النيكوتين :

حيث تؤدي التركيزات **المنخفضة** من النيكوتين إلي تنبيه الإتصالات النيكوتينية (Nicotinic Junctions) في حين أن التركيزات **المرتفعة** من النيكوتين تخفض (depresses) الاتصالات النيكوتينية مما يؤدى لسدها (Block) .

ولكون الشبك النيكوتينية بالحشرات موجودة فقط فى الجهاز العصبي المركزي حيث العوائق المضادة لنفاذية الجزئيات الهيدروفيلية والمشحونة والنتروجين الرباعى و التي لها تأثيرها السام على الحشرات وليس تأثيرها على إنزيم الأسيتيل كولين استيريز حيث أن التركيزات السامة لهذه الجزئيات تكون أقل كثيراً عن المحتاج إليها للتثبيط الإنزيمى (Ki = ١ ــ ١٥٠ × ١٠ $^{-٥}$ مول) .

فالاتصالات الكولونية (Cholinergic Junctions) وهى الاتصالات العصبية (neuro junctions) و التى يتوسطها الأسيتيل كولين كناقل عصبى أى المتأثرة

بالحقن بالأسيتيل كولين ـــ عدا المرتبة الرابعة ، و هذه الاتصالات الكولونية قد أمكن تقسيمها لأربعة مراتـــب تقســيميه (Categories) علـــى أســـاس حساسيتها للعقاقير :

المرتبة الأولى (Category 1) :

تحتوى علـــى الاتصـــالات العصبيـــة العضليـــة الهيكليـــة (Skeletal neuromuscular Junctions) حيث العصب والعضلـــة الإراديـــة (Voluntary muscle) متقابلان . و تتأثر هذه الاتصالات أو تتبهه بالنيكوتين و تعـــاق (blocked) بمركب الكورير (Curare) كمـــادة طبيـــة تســتخدم لاســترخاء العضلات ثم شللها حيث كان يستخدمها هنود أمريكا الجنوبية لتســميم ســهام الصيد بينما لا تتأثر هذه الاتصالات بالأتروبين .

وعند التنبيه الزائد (الإثارة) للعضلة (Muscle over stimulate) فإنها تحدث تحزم و إنقباض للعضلة (Fasciculation) وعدم التوافق في الانقباض العضلي : النتش (Twitching) وعادة ما تكون غير مطابقة لحركة الطرف (Limb) .

المرتبة الثانية (Category 11) :

وتشتمل على الاتصالات العصبية المصدرة (neuro effector) للجــهاز الباراسيمبثاوى وهو المكان الذى يتقابل فيه العصـــب الباراســيمبثاوى مـــع العضلة أو الغدة التى يغذيها العصب (innervate) مثل جفن العين والمثانـــة والقلب وغدد الدموع والغدد اللعابية .

و تتبهه هذه الاتصالات العصبية المصـــدرة بالمســكرين (Muscarine . Mushroom) و لا تتبه بالنيكوتين أو الكورير لذا تسمى تأثيراتها التنبيهيه

بالتأثيرات المسكرنية (Muscarinic effects) وتوقف أو تعــوق (blocked) بالأتروبين وتشمل إنقباض الحدقة (myosis) والتبول والبكاء وزيادة اللعاب وأغلب السموم العصبية تؤدى لأعراض تسمم مسكرنية توقف بالأتروبين .

المرتبة الثالثة (Category : 111) :

تحتوى على العقد اللاإراديـــة (العقــد الســمبثاوية والباراســميثاوية الكولونية لذا فالأستيل كولين ينبه النظام السمبثاوى والباراسمبثاوى) حيــث تتأثر بالنيكوتين ولا تتأثر بالمســـكرين أو الأتروبيــن أو الكوريــر إلا فــى التركيزات العالية جداً .

d-Tubocurarine

(atropine)

ولطالما أن العصب السمبثاوى يغزى العديد من العضـــلات الناعمـــة و الأعضاء و التى لها أيضا تغذية باراسمبثاوية كالخصيتين والمثانــــة والقلــب والغدد اللعابية فأن تنبيه هذه العقد يؤدى زيادة اللعاب و القيىء وفى بعـــض الأحيان تعمل الأعصاب السمبثاوية و الباراســـمبثاوية مضـــادتين (antag onistically) فالأعصاب السمبثاوية تسرع القلب وتوسع حدقة العين فى حيــن الأعصاب الباراسمبثاوية تبطىء القلب وتضيق حدقة العيــن و فــى بعــض الحالات غير المؤكدة فإن العقد السمبثاوية تتحكم فــــى الإمــداد الدمــوى و الباراسمبثاوية تتحكم فى النشاط العضلى للمثانة .

المرتبة الرابعة (Category : IV) :

وتحتوى على الإتصالات الكولينية بالجهاز العصبي المركزي لصعوبة تمييز الناقل الكيميائي في سلاسلها المعقدة (Webs complex) للخلايا العصبية (حالة وجودها بالجهاز العصبى) : فالمركز التنفسى بالمخ كولينى وتتحكم فى معدل التنفس ووقف الشهيق إذا ما حدثت له إعاقة . فالسموم المؤدية للإنقباضات أفترض أنها تعمل على المركز العصبى لأن الانقباضات تكون من الشئون التوافقية والمنظمه لذلك مركزيا . وعلى الأقل فبعض الإتصالات بالمرتبة الرابعة تتأثر بالنيكوتين والبعض الأخر و المتعلقة بمراكز التنفس تتأثر بالأتروبين ، أما الحقن بالأسيتيل كولين أو المسكرين أو الكورير فلها تأثير قليل . وبالرغم من أن النيكوتين ينتج إنقباضات فإن مصطلح التأثيرات النيكوتينية لا تطلق على التأثيرات المركزية فى حين المصطلح : التأثيرات المسكرنية والنيكوتينة تستخدم فقط للأعراض الناشئة عن حقن الأسيتيل كولين و الذى يكون مماثل لما بالأعراض المسكرنية و النيكوتينية .

ولهذا يجب وأن تركز التأثيرات النيكوتينية :

١ ــ لأن التأثيرات النيكوتينية مماثل للأسيتيل كولين فإن النيكوتين يعمل على مستقبلات الأسيتيل كولين ، أى أن مستقبل الأستيل كولين يفشل فى التمييز بين الأسيتيل كولين والنيكوتين فيرتبط ويستجيب لكلاهما فالنيكوتين ينبه المستقبلات النيكوتينية فى العقد اللاإرادية بالإلتقاءات العصبية العضلية وبعض المسارات الأخرى فى الجهاز العصبى المركزى ويكون فعل النيكوتين فى هذه الأماكن مماثل للناقل العصبى الطبيعى (الأسيتيل كولين) .

ويسبب تركيز النيكوتين المنخفض تنبيه الألياف البعد عقدية (Postganglionic Fibre muscles) نتيجة سد مستقبلات الأسيتيل كولين فينقل السيال العصبى مما يؤدى لأداء مستمر ومتكرر حتى تجهد العضلات مع سرعة ضربات القلب التى تقل بعد التشنج ثم الشلل فالموت . وعليه يمكن جمع الأعراض بالثديات و التى تبدأ بصداع (Headach) ودوخة (Vertigs) وإغماء (Nausea) و قيء واضطراب بالرؤية والسمع وإرتباك عقلى وتنفس

سريع ثم فقد الوعي مع إرتجافات شديدة تساعد على حالة الخنق (Esphyia) لزيادة إستهلاك الأكسيجين .

بينما لا تمثل الأعراض المزمنة مشكلة فهى مركبات متبخرة سريعة التطاير يمكن للجسم التخلص منها أو تحويلها لمواد غير سامة بالرئتين والكبد والعضلات .

أما التركيزات العالية من النيكوتين فتؤثر على الجهاز العصبى المحيطي فتنخفض ضربات القلب حيث يبدأ التأثير على الألتقاءات العصبية العضلية فتظهر الأعراض الفسيولوجية و الهستولوجية كتحبب السيتوبلازم و الأجسام الدهنية وتحلل جدر خلايا الإينوسيت .

٢-والعامل المعقد هنا هو الحالة العامة للعديد من المماكنات التركيبية وهى عندما يكون هناك فائض صغير من النيكوتين أو الأسيتيل كولين فتسبب نشاط زائد مما يؤدى بدوره لزيادة الفائض الكبير و الذى يعوق النشاط . ففى التسمم الفعلي يمكن تكرار ملاحظة هذين التأثيرين المعاكسين متتابعين لذا فنتش العضلة وإنقباضها يتبعها شلل . ولهذا يؤدى النيكوتين لتوسيع حدقة العين بالقطط والكلاب وتقلصها فى الأرانب والطيور و بالإنسان يحدث انقباض متبوع باتساع .

٣-ومن المرجح (مع الأخذ فى الاعتبار العقد السمبثاوية والباراسمبثاوية) فإن النيكوتين يؤدى لنتش وتقلص ممتد للعضلة ، أما بالضفادع (Frog) والزواحف (Reptile) والطيور فإن هذا التأثير يعاق بالكورير وفى الثدييات فإن إنقباض متوسط يؤدى لأعراض متماثلة و التى يمكن تتبعها بواسطة تقسيم العصب و بالتالي فإن التأثيرات المركزية هى المسئولة .ففي حالة تسمم الفقريات بالنيكوتين تتمثل الأعراض في زيادة اللعاب و قيء و ضعف في العضلات والألياف وهي ناتجة عن تأثيرات العقد العصبية العضلية و أخيراً انقباض كولينى وتوقف التنفس نتيجة التأثير على الجهاز العصبي المركزي ويعالج التسمم بالعقاقير المضادة للانقباض (Panpamit & Diparcol) .

أما بالنسبة لآلية فعلها على الحشرات فنجد أن النيكوتين يقبل سريعا وخلال ساعة فتلاحظ رعشات (Tremors) وانقباضات متبوعة بالشلل وهو ما يشير إلي تأثيره على وظيفة العصب ولكن يظهر سؤال هنا: هل هو على العقدة أو على الجهاز العصبي الطرفي ؟ وهل على محور العصب أو أى مكان أخر فموقع الفعل بالصرصور حيث الرعشات يكون على العقد فقط والحقيقة أن النيكوتين وبتركيز ١٠ [٣] مول ينبه الاتصالات العصبية العضلية و التي تحكم بعصب العضلة ومما سبق نجد أن الموقف هنا يخالف ما يوجد بالثدييات و الذى يلعب دور مماثل للأسيتيل كولين . وطالما أن الفعل بالجهاز العصبى المركزى بالحشرات كولينى وهو ما يجعلنا نفترض أن النيكوتين يؤثر على العقد العصبية بمثابة الأسيتيل كولين وهو سبب حتى الآن ليس مقبول .

مما سبق يتضح بعض الاحتياجات الواجب توافرها فى التركيبة البنائية المؤثرة أي علاقة التركيب البنائي بالفاعلية البيولوجية وهى :

١ ــ وجود حلقة البيريدين (Pyridine ring) لذا فالمركب التاليين غير فعالين .

(I)

(II)

٢ــ النتروجين الأكثر قاعدية والمتصل بحلقة بيريدين سيكون لــه قاعدية متوسطة القوة و ذو ثابت تفكك(pka) من ٨ ــ ٩ ولذا فالمركب الثالث ذو القاعدية ٥.٥ غير فعال .

(III)

٣ــ البعد بين ذرتى النيتروجين يجب وأن يكون حوالى ٤,٢ أنجستروم ولـذا فالأناباسين عالى السمية بينما المركب الخامس (IV) غير سام .

(IV)

٤ ــ حلقة البيريدين لا يجب وأن يحدث بها إستبدال فى الموضع ٢ لـــذا فالمركب رقم (V) رغم أن له نفس المسافة بين ذرتى النتروجين إلا أنـــه غير نشط .

(V)

٥ ــ هناك قيود (restriction) وإحتياجات للإستبدال المســموح بـــه علـــى النتروجين القاعدى ولهذا فالمركب رقم جيد فى سمية كـــالنيكوتين ، ولكـــن المركبات المقابلة له وتحتوى على NH_2 أو $NHCH_3$ أو NHC_2H_5 فقيرة مـــن حيث السمية . ومن المدهش أن المركب $NHCH_3$ له علاقة بالمركب (VI) السابق مثل النورنيكوتين رليس النيكوتين .

(VI)

٦ ــ لا يجب وأن يكون النيتروجين رباعى لأن هذا ينهى فاعليته ومن هنـــا أشار Yamamoto لإحتياجين رئيسين لفاعلية مماكنات النيكوتين :

١. فهو يشابه الأسيتيل كولين فى صلته التركيبة (conformation) وبنيتـــه الإليكترونية (make up) ويحتاجها ليكون قواعد قوية ولكن ليست رباعيـــة فالمركبات الرباعية لها سلوكها مثل القواعد القوية فى كونـــها كاتيونـــات عند أس تركيز أيون هيدروجين عالى ، ولكنها تختلف عـــن النيـــتروجين الثلاثى فى عدم إمتلاكه صورة غير متأينة (unionized) وبواسطتها تتزن

٢. والقواعد القوية الغير رباعيـــة (unquaternized) لـــها الصفتيـــن و بالتالى يمكنها النفاذ خلال العوائق الأيونية :الأغشية المائية (Ion barrier) ولكن بمجرد إختراقها تكون فى الصورة البروتونية كما بالشكل الســـابق رقم (١٨-١)

ومن الواضح أن مماكنات النيكوتين والمماثلة للأسيتيل كولين ســـيكون لها نيتروجين بروتوني (Protonated nitrogen) عند موقـــع المســـتقبل و لـــذا فمجموعة (R-N⁺-H) بما تماثل مجموعة $[-N^{+}(CH_3)_3]$ بالأسيتيل كولين .

٧ ــ فى المماكن التالى رمزه كلما طالت السلسلة (R) عن الميثلين تنخفض السمية . كذلك تنخفض السمية بزيادة الصفات المانحـــة للإليكترونـــات نتيجة الإستبدال علـــى ذرة النيـــتروجين القاعديـــة فالإســـتبدال المـــانح للإليكترونات يعزز (Promote) النشاط الإبادى العالى بواســـطة قابليتـــها لخفض أو إزالة التمركز للشحنة الموجبة على ذرة النيتروجين بـــالنيكوتين البروتونى .

R_1—N(R_2)(R_3)

تمثيل النيكوتينات (Nicotines Metabolism) :

يمثل النيكوتين أولا فى الكبد ويظهر فى بول الكلاب والإنسان بصورة Cotinine و الخريطة التالية شكل رقم (١٨-٣)توضح مسارات تمثيلها في الثدييات :

nicotine → (man, dog) → isomethonium → urine

nicotine ⇢ 2-hydroxynicotine ⇢ cotinine

cotinine ⇌ (pH) $CHCH_2CH_2COOH$ ($NHCH_3$)

cotinine → ? → II (CH_2CCH_2CN, CH_3)

cotinine ⇢ desmethylcotinine

cotinine → hydroxycotinine → II

II → CH_2COOH → excretion

hydroxycotinine → CH_2COOH

شكل (١٨-٣) : مسارات تمثيل النيكوتينات

١-٢-البيريثرينات (Pyrethrins) :

البيزيثرينات سموم عصبية طبيعية نباتيـة تعمـل علـى الجـهاز العصبـي المركزي للفقريات و اللافقاريات ويقل تأثيرها على الطيور والثدييات خاصـة ذوات الدم الحار حيث ارتفاع درجة حرارة أجسامهم تسـاعد علـى أكسـدة جزيئاتها وتحللها ، لذا فالحشرات ذات الدم البـارد (Porkilothermis) أكـثر حساسية واستجابة خاصة لصفة الصرع السريع (Knock down) المتميزة به .

و البيرثرين مخلوط خاص لمجموعة من البيرثرويدات وهى أقدم مبيـدات الآفات العضوية المستخدمة حتـى الآن (١٣٥ سـنة) . وتسـتخلص نبـات *Chrysanthemum cinerariaefolium* ويتم استخلاصها من خلال طحن الزهـور مع مجموعة متنوعة من المذيبات مثل الأسيتون و الميثانول للحصول علـى البيرثرويدات والشموع والصبغات النباتية و التى تنقـى بعـد ذلـك بـالفحم المنشط (charcoal) ثم يقطر المذيب تاركاً البيريثرين وهـو خليـط مـن ٤ أسترات ناتجة من تكثيف كحولين كينيون متماثلين كلاهما يحتوى على حلقـة خماسية متصلة بأكسيجين كيتونى و مجموعة كحوليـة و همـا سـينرولون (Cinerolone) و بيريثرولون (Pyrethrolone) مع حمض البيريثريك (Pyrethric) والمحتوى على مجموعـة كربوكسـيل حـرة و حمـض الكرايزانثميـك (Chrysanthemic) والمحتوى على مجموعـة كربوكسـيل حـرة ومجموعـة كربوكسيل إسترية وكلا الحامضين متماثلين من حيث إحتوائهما على حلقـة ثلاثية و لإحتواء حمض البيريثريك (Pyrethric) و بيريثرولون (Pyrethrolone) و سينرولون (Cinerolone) علي مجموعة فينيل (Vinyl group : C=C) وأربـع مجموعات مختلفة متصلة بها لذا لها متشابهات وضعية (Positional isomers) مضاهى :سيس (Cis) ومخالف : ترانس (Trans) و التي تشير إلي موضـع الإستبدالات الكبري علي مجموعة الفينيل :



Chrysanthemum monocarboxylic acid

Pyrethrolone

Chrysanthemum dicarboxylic acid (

Cinerolone

وبعد نجاح و ثبات فاعلية هذه المركبات من حيث الفاعلية البيولوجية تم تخليق بيريثرويدات فى مجموعتين وهما :

أ-البيثرين (Allethrin) :

وهى إستر حمض الكرايزانثميك + كحول اليثرولون

ب-سيكليثرين (Cyclethrine) :

وهى إستر حمض الكرايزانثميك + كحول مماكن هو سيكلو بنتيل اليثرولون

Alcohol of cyclethrin

و الشكل التالي رقم (١٨-٤) التركيبات و التكوينات المطلقة للأحمــاض و الكحولات كمكونات أساسية (constituent) لها:

(1) chrysanthemic acid

(2) pyrethric acid

(3) pyrethrolone

(6) pyrethrin I

(7) pyrethrin II

(4) cinerolone

(8) cinerin I

(9) cinerin II

(5) jasmolone

(10) jasmolin I

(11) jasmolin II

Dimethylcyclopropane carboxylate moiety (chrysanthemicor pyrethric acid)

Cyclopentenolone moiety

$-CH_2-CH\overset{cis}{=}CH-CH=CH_2$ saturated in jasmolins

Pyrethrins and jasmolins

Pyrethrin I, $R = CH_3$
pyrethrin II, $R = COOCH_3$

$-CH_2-CH\overset{cis}{=}CH-CH_3$

Cinerins

Cinerin I, $R = CH_3$
cinerin II, $R = COOCH_3$

شكل رقم (١٨-٤) : تركيب الإسترات الطبيعية الناتجة من الحمضين

وتضاف المنشطات (Synergists) الثابتة لمركبات البــيرثرين (Pyrethrin) لتحسين صفاتها فالمعروف أنه عند إضافة مركبين لبعضـــهما فـــإن ســـميتها الناتجة تكون أكثر من مجموع سميتهما معا أى أن سمية المخلــوط > ســـمية المركب (أ) + سمية المركب (ب) أى أن التنشيط أكثر من الإضافـــة ويعـــبر عنها أيضا بالتقوية أو التنشيط(Potentiation: Synergism) :

مثل :

n-Propyl isome

Piperonyl butoxide

Sesamin

Sulfoxide

Piperonyl cyclonene (minor component)

Piperonyl cyclonene (major compound)

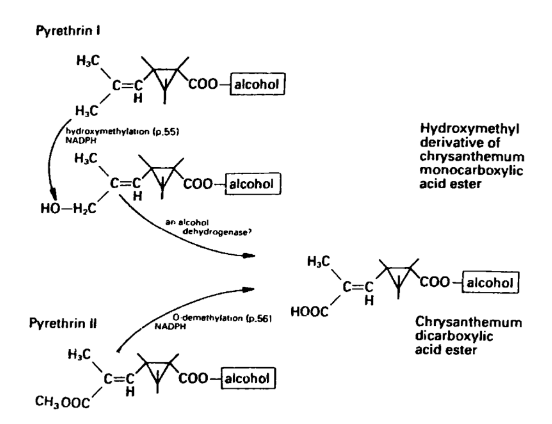
وتعمل البيريثرويدات كسم على الجهاز العصبي المركزي بالفقاريات و اللافقاريات ولكن يقل تأثيرها على الطيور والثدييات و ذوات الدم الحار (Homoisotherms) فارتفاع درجة حرارة أجسامها تساعد على سرعة أكسدة جزيئاتها وتحللها ولهذا فذوات الدم البارد (Polkilotheims) كالحشرات الأكثر استجابة وحساسية لها .

وتظهر أعراض السمية كهياج وإثارة نتيجة تنبيه زائد للجهاز العصبي المركزي والأعصاب الحسية ثم رجفات شديدة يعقبها شلل ففشل تنفسي فالموت وهى أعراض نموذجية للسم العصبى ،

وتظهر الأعراض الحادة كصدمة عصبية :صرع (Knockdown) لنفاذها وتخللها السريع والنشاط السطحى لجزيئاتها ودرجة ذوبانها العالية فى الليبيد وإنتشارها عن طريق الأعصاب فتحدث إنحلال قوى وتآكل للخلايا الفاصلة بين طبقات البروتين الخاص بالألياف وتحلل الغلاف الميلينى فتظهر فجوات بالعصب ثم ترتبط بالدهون ويحدث تجمع كروماتينى نووى ثم تظهر فجوات بالسيتوبلازم ثم يتحلل و يذوب الكروماتين لنقص الأكسيجين -(Anoxia) مع بداية الشلل فيظهر موت موضعي : تتكرز بالحبل العصبى والمخ والعضلات وبشرة الجلد ثم تفقد العضلات مرونتها تدريجيا .

و تركيزاتها المنخفضة تزيد لجهد السالب بعد الموجب (NAP) و التى تلى قمة الجهد الموجب لتراكم المواد المسببة لعدم الاستقطاب حول الألياف العصبية فتؤدى لزيادة الجهد السالب نتيجة لتكرار إطلاق الشحنات المؤدية للنشاط الزائد لتأثيرها على الغشاء العصبى فتزيد مستوى توصيل الصوديوم و البوتاسيوم فتحدث الإثارة و إنتاج الجهد بشدة : توكسين عصبى نشط (Neuro active toxine) فتنبه الأعصاب بحدوث الشلل .

أما التأثير المعدى الضعيف لها فيرجع لتخللها القناة الهضمية وتأثيرها الموضعى فتسبب شلل جزئى وسبب ضعفها يرجع لفقدها ٨٥ % من سميتها خلال ساعة من خلال عمليات أكسده حيوية شكل رقم (١٨-٥) لذا تضاف اليها المواد المانعة للتأكسد (Antioxidant) كالهيدروكينون و البيروجالول و حمض التانيك و البيركاتيكول فتعطى مركبات اكثر ثبات واشد سمية ولكنها



شكل رقم (١٨-٥) : التمثيل التأكسدي المحتمل لجزيئ حمض بيريثرين ١ و بيريثرين ٢

أكثر تلوث لمكونات النظام البيئي ، كما قد تضاف إليها مواد منشطة لزيادة سميتها لزيادة التنافس والتخلل . و يلاحظ أن الشلل السريع يكون كتأثير متناغم (consistent) مع التأثيرات على العصب المركزي أو الطرفي أو العضلة .

و الجدول التالي رقم (١٨-٢) يوضح بعض صفات المقارنة للبيريثرويدات الطبيعية و المخلقة

جدول رقم (١٨-٢): مقارنة لبعض صفات البيريثرويدات الطبيعية والمخلقة

المركب	الميل والنزوع للصدمة	السمية النسبية للذباب المنزلي	الجرعة القاتلة للنصف للفئران (ملغ / كغ)
بيريثرين (Pyrethrin)	جيد	٢	متوسط
بيوأليسرين (Bio pyrethrin)	جيد	٦	متوسط
أليسرين (Allethrin)	مقبول	٣	متوسط
ريسميثرين (Resmethrin)	فقير	٤٢	عالي
بيوريسميثرين (Bio resmethrin)	مقبول	١٠٠	عالي جدا
تترامیثرين (Tetramethrin)	جيد	٢	عالي جدا
بيرميثرين (Permethrin)	فقير	٦٠	متوسط
ديكاميثرين (Decamethrin)	فقير	١٩٠٠	منخفض جدا
فنفاليرات (Fenvalerate)	مقبول	٣٨	منخفض

١-٣-الروتينويدات (Retnoids):

تشمل جزيئـات السموم الروتينويدية كالروتينون (Rotenone) والمستخلص من نبات الدرس (Derris) التابع للعائلة البتولية (Leguminosae) على ١٣-٢٠% مادة فعالة بالنبات ككل وترتفع النسبة إلى ٤٠ % بالجذور.

OCH_3, CH_3O, A, B, C, D, E, O, CH_2, CH_3

Rotenone

و الاسم العلمي لنبات الدرس هو *Derris elliptica* كما وجد فـي أصنـاف مماثلة في أمريكا الجنوبية (*Lonchocarpus*) و شرق أفريقيـا (*Tephrosia*) و وجد أن له أكثر من ثلاثة عشـرة مشـتق أخـر مثـل المكـون الرئيسـي التوكسيكارول ويوجد بنسبة تصل إلي ٦٠ % و كذلـك الديجيوليـن و لـها تقريبا ربع سمية الروتينون بينما تصل نسبة السيوماترول إلـي ١٥ % ولـه سمية و نشاط إبادي ضعيف .

Deguelin 7,8-Dehydrorotenone Toxicarol Sumatrol

و يؤثر على تثبيط النظام الناقل للإليكترونات بالميتوكوندريـا (mitochondria) وتثبيط أكسدة الجلوتامات وتثبيط التوصيل الكهربى بالأعصـاب ولهذا تظهر أعراضها الحادة في صورة إثارة (Excitation) ثـم هبـوط تـام لنقص ضربات القلب فسكون فإرتخاء لنقص الأكسـيجين والسـكر بـالدم (Hypoglycemia) نتيجة تثبيط لعملية التنفس ثم فقد التوازن العضلى وفشل فـى التنفس والموت .

أما أعراضها المزمنة فتكون فى صورة تعفن لخلايا الكبد مع إرتشـاح ليمفاوى حول الوريد البابى الليمفاوى مع اختناق و موت موضعي (تنكـرز) بالمنطقة الوسطى للفصوص مع تليف كبيبات الكلى وقنواتها وزيادة الدهـون بالقناة الهضمية مكان إمتصاص جزيئات الروتينويد .

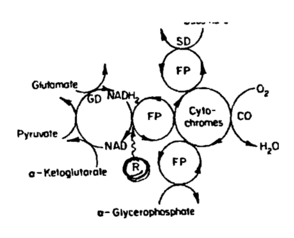
و الأعراض السابقة تكون نتيجة :

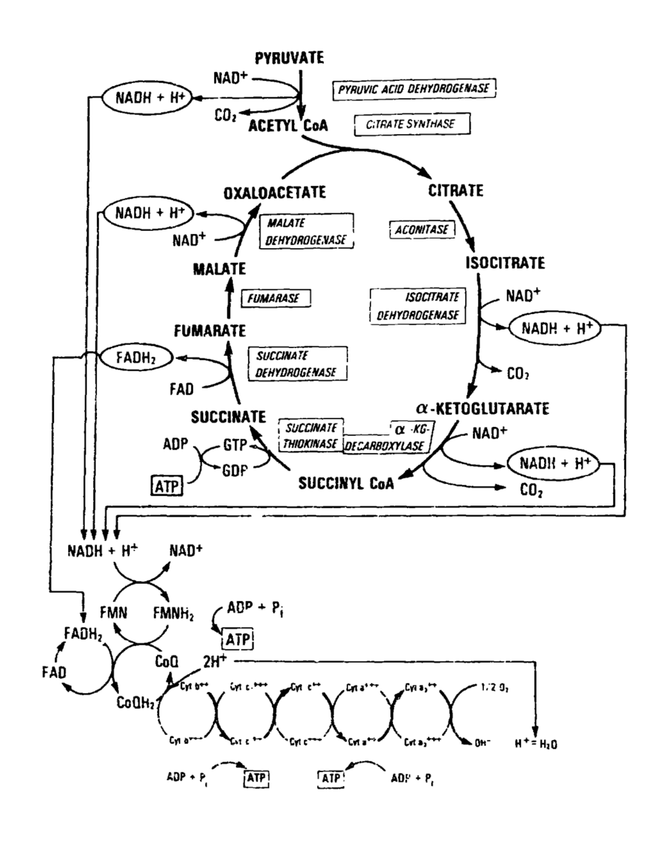
أ- تتدخل جزيئى الروتينون فى تخليق جزيئات الأدينوسين ترای فوسـفات (ATP) والمرتبط بعملية الأكسدة والاختزال و التى تكـون نتيجتـها فسـفرة جزيئات ا[illegible]سين داى فوسفات (ADP) وتحولها إلـي أدينوسـين تـراى فوسفات وكسر هذه السلسلة .

ب-تتأثر أكسدة السكسينات نتيجة تثبيط إنزيم السكسينيك أكسيديز وإنزيم السكسينيك ديهيدروجينيز و إنزيم الجلوتاميك ديهيدروجينيز الملامس لمسار أكسدة الجلوتاميك إلى ألفا - كيتوجلوتاريك .

ج-يؤثر على إنزيم السيتوكروم أكسيديز فيثبط أكسدة المرافق الإنزيمي ($NADH_2$) واختزال السيتوكروم (ب) فيمنع انفراد الأكسيجين أى أنها تعوق عملية الفسفرة التأكسيديه ، شكل رقم (١٨-٦) .

ويؤثر على مستوى درجة سمية جزيئات الروتينويد درجة أحجام جسيماتها : فالجسيمات التى تتروح أقطارها بين ١٠٠ مش تكون الجرعة القاتلة للنصف للفئران عن طريق الفم (LD_{50}) هى ١٥٠ مللج/كج وترتفع الى ١٠٠٠ مللج/ كج مع الجسميات أو الحبيبات الخشنة الأكبر قطرا من السابقة (٦٠ مش) .





شكل رقم (١٨-٦): مكان إعاقة الروتينويدات للفسفرة التأكسيدية

١ – ٤ –الإستركنين (Strychnine) :

يوجد ألكالويد الإستركنين في بذور نبات (*Strychnos nuxvomica*) وتبلـغ نسبته بها ٣ % و يعد الإستركنين ألكالويد شديد السـمية (Violent poison) حيث تبلغ الجرعة القاتلة للنصف للفئران و عن طريق الفم (LD_{50}) ٦ مللـج / كج من وزن الجسم

Strychnine

٢ –السموم الطبيعية البكتيرية والفطرية (Natural bacterial & Fungeal Toxins)

حيث تقوم البكتريا بإنتاج توكسينات (بروتينات) سامة مثل :

٢ – ١ –بكتريا كلورستريدم (*Clostridium perfringes*):

ويعتقد أنها تولد غاز نتيجة نموها يؤدى بدوره إلي موت موضعي (تنكرز) .

٢ – ٢ –بكتريا كلورستريدم (*Clostridium Tetani*) :

وتفرز توكسين بروتينى وزنه ٧٠٠٠٠ دالتون المسمى بأسم تيتانوس (Tetanos pasmen) و الذى يتحرك خلال عصب الخلية حتى يرتبط مع (gangliosides) فى ساق المخ أو الحبل الشوكى فيسد

مدخل تثبيط الشبك أو الخلايا العصبية المحركة الشوكية .

٢-٣-بكتريا كلورستريدم (Clostridium batulinum) :

وتنتج بروتين أكثر سمية يرتبط بطرف العصب القبل شبكى (Pre synaptic) للخلية الكولينية فتثبط إنفراد الأسيتيل كولين فيفقد وظيفة التوصيل العصبى .

وفعل هذا التوكسين على الجهاز العصبى الطرفى حرج .

٢-٤-فطر (Ergot fungus) :

و يفرز الكالويد يحتوى على حمض داى إيثيل أميد (Lysergic acid : LSD)

٢-٥-فطر عيش الغراب (Amanita):

وينتج سلسلة من الببتديدات الحلقية (Cyclicocta peptides) وتسمى بأسم (Amanitines) ولها تأثير سام متأخر عصبي على المخ الشوكي (Cerebrospinal) وربما تعزى لفعلها المتخصص على تثبيط إنزيم (RNA Polymerase) فيقتل الخلية .

وفى حالات التسمم البكتيرى يعطى الجلوبيولين المناعى - Immuno globulin) G) كمضاد للتسمم (Anti toxine) كعلاج يريح الأفعال الطرفية ولكن ربمـــا تتبقى بعض المتبقيات تؤدى لتخريب فى المخ خاصة توكسين البوتيولينيـــم (Botulinum) والتى تنفذ من العائق الدورى المخى(Blood Barrier Brain:BBB) .

٣-السموم الطبيعية الحيوانية (Natural Animal poisons):

وهذه النواتج الحيوانية غالبا ما تصاحب سموم الأفاعي (Snake Venoms) أو الزواحف (Reptiles) مثل *Gila monsters* ومن المهم أن ينوه أن هذه السموم ذات مكونات لها فعل عصبي سام (Neuro toxins) كما بأنواع سمك globe و Puffer و التي يمكنها حقن السم أثناء الإلهام أو القذف به في عدة اتجاهات .

كذلك السم الرباعي (Tetrado toxin) الموجود بكبد ومبايض بعض الأسماك والمثبط لقنوات الصوديوم بأغشية الخلايا العصبية .

أيضا توكسين (Nereis toxin) وهي مركبات سامة معزولة من الديدان البحرية *Lumbriconereis Heteropoda* حيث تلعب دورها على المستقبلات النيكوتينية و المسكرنية .

أما السموم العصبية الكامنة (Potent neurtoxin) و التي تحتويها إفرازات الجلد مثل سم الضفادع الموجود بجلدها (Phyllobates aurataneia) والمسمى بسم مقدمة السهام (Colombian arow) وهو سم إستيرويدي قاعدي وكلها لها تأثيرات عصبية .

الباب التاسع عشر

التسمم الوظيفي

التسمم الوظيفي (Functional toxicity) :

ينشأ التلف (Damage) و الذي يحدث في أحاسيس البصر والسمع و اللمس نتيجة اختفاء مادة الميلين (Demyleination) من محاور الخلايا العصبية أو لحدوث التهاب للنهايات العصبية الطرفية أو لضمور الأعصاب بالطبقات القشرية بمناطق استقبال الإحساس كالعمى الناتج عن تلف القشرة رغم سلامة باقي مسار الإحساس .

فالتسمم بالرصاص أو بإحدى مركبات الزئبق العضوية خاصة للأطفال يؤدى لتلف واضح بالسمع والبصر ويصاحبها رعشة وزيادة في الحساسية في حاسة اللمس .

كما أن حدوث اضطراب في عملية التعليم والذاكرة يكون نتيجة تلف القشرة المخية (Cerebral cortex) و الهيبوكامبيس (Hippocampus : H_2) و الاجسام الثديية (Mammillary bodies) و التى وظيفتها تكوين الرموز .

كما أن حدوث اضطراب فى الشهوة والتناسل والتنفس يكون نتيجة تلف النخاع (Medulla) و الهيبوكامبيس و التى وظيفتها التوافق الحركى و الحسى (Sensory & motor integration)

أيضا حدوث اضطراب فى الحركة والنشاط وعدم توافقهما يكون نتيجة تلف بالجهاز الهرمونى الحركى والعقد القاعدية بالمخ و التى وظيفتها الحركات اللاإدارية والإدارية

أما حدوث عدم الثبات العاطفى (Emotional instability) والانحرافات الجنسية يكون نتيجة تلف الفص الليمباوى (Limbic lobe) ووظيفة التطرف العاطفى .

التكامل الحسى والحركى (Sensory & motor integration):

أظهرت الدراسات التوكسيكولوجية وجود ارتباط بين زمن الفعل و البطئ فيه مع حجم إصابة المخ بل والضمور القشرى (Cortex atrophy) العام والمقاس بتضخم البطينات المخية المرتبطة بتدهور الأداء الحسي البصرى و الحركى .

فلوحظ أن أملاح الرصاص غير العضوية وكذلـــك أمـــلاح الفوســـفور العضوية كالترای أورثو فوسفات (Tri ortho Phosphate) والمسببة لاضطـــراب حسی و حرکی حیث أن التلف الحسی وحده يمكن وأن يؤثر علـــى الوظيفـــة الحركية .

وتستخدم الطرق الفعالة لمعرفة مدى التلف بالإحساس البصري والســمعي كأساليب أداء سهله للتكيف تتطلب التمييز بشدة بين الضوء والنغمـــة كذلـــك تستخدم اختبارات الوظائف الحركية لتقييم الجهاز الحركي حيـــث أن قيـــاس الوظائف الحسية يعتمد على الحركة كذلك تستخدم طرق إختبـــار الإثـــارة و الإحساس عن طريق رد الفعل وما يتبعه من ردود فعل حسية وحركية .

وتفقد الوظيفة الحركية بفقد الميلين أو نتيجة تلـــف الخلايـــا العصبيـــة أو كلاهما و ذلك نتيجة الاختلال أو نتيجة فقد الوظيفة الحركية بالإضافة لوجـــود مواد تسبب اختلال عصبي مزدوج حسی و حرکی . فتـــؤدي مـــادة أيســـو نيكوتين هيدرازيد إلي فقد الميلين من الألياف العصبية الحركية ثم ضعـــف أو شلل بالعضلات فی حالة تلف ذيل الخليـــة العصبيـــة أو التـــهاب أعصـــاب العضلات الإرادية وتنشأ عدم استقامة الخطوة (Ataxia) من ضعف العضلات أما عدم توازن الحركة و المشى فينشأ من تلف التوافق الحركـــی البصـــری دون إصابة أطراف الأعصاب .

وتعتمد طرق الاختبارات الوظيفية للأداء الوظيفى العضلى العصبى علـــى الطرق الفسيولوجية لتسجيل سرعة التوصيل وطاقة جهد الأعصاب الطرفيـــة ، حيث ثبت عدم دقة الاختبارات بســـرعة التوصيـــل للكشـــف عـــن تلـــف الأعصاب الطرفية فليست كل ذيول خلايا الأعصاب تتلف فی نفـــس الوقـــت بالتعرض لجزيئات سموم معينة و بالتالی فالسليم منها يعمل توصيل الحركـــة عاديا فی حين تكون هنا طاقة الجهد الكامنة المركبة (مجمـــوع المنحنيـــات الناشئة عن طاقة الجهد الكامنة للألياف الموصلة أكثر حساسية) .

الوظائف المدموجة (Integrative Functional) :

يعد التعليم باستخدام الإحساس بالتكيف صفة مشتركة لوظـــائف الجـــهاز العصبى المركزى واختبارها يعكس التلف خاصة عندما تنهار مقدرة الجهاز العصبى على التكيف .

١-تكوين الرموز .(Sympol Formation) :

تعد طرق قياس الذاكرة والتعليم فى حدود الحس بتكامل المعلومات عـــن طريق الرموز طرق قيمة لتقدير التأثيرات السامة للمركبات ، فعندما تكـــون الذاكرة أو التعليم أو الاثنين معا يكون التلف الوظيفى هنا ضجر وارتبـــاك أو تشويش (Confusional state) حيث تستخدم طريقة (Maz) للكشـــف عـــن إعاقة الذاكرة والمقدرة على التعليم لوجود علاقة بين حجم الإصابـــة ومـــدى العيب الحادث بالسلوك وهى نظام من الطرق المركبـــة والمتقاطعـــة لقيـــاس الذكاء والتحقق من مدى التعليم والإخفاق بها يكون بسبب تلف عضوي بـــالمخ لتعرضه للسموم.

أما إصابـــة الذاكـــرة فتكـــون الإصابـــة مزدوجـــة بنـــاحيتي المـــخ و الهيبوكامبيس الخاص بالقدرة العادية على وجود ذاكرة سريعة مـــع نســـيان متدرج يدل علي تغير فى الهيبوكامبيس فالمسار التكاملى للذاكـــرة يتضمـــن الهيبوكامبيس و الفورنيكس و الهيبوثالاس والجسم الندبي والوصلـــة النديـــة الثالاسية والضمور القشرى .

٢-الأداء الحسي الحركي (Sensory motor Integration) :

حيث توجد علاقة بينهما وبين التلف المخي فأول أكسيد الكربون يســـبب تلف و ظيفى في المخ . و يفيد في ذلك قياس زمن رد الفعل (إختبار تجنـــب مكوك الصندوق) و قياس الأداء (علي قضيب دوار أو بذل قوة ثابتة علـــي رافعة) .

فعند التعرض للزئبق بصورة مزمنة يحدث إختلال في تنظيـــم الغـــذاء و الطاقة وهي دلالة مبكرة للتأثير الأولي علي أي من الأعضاء الكبرى ســـيتأثر بالجهاز العصبي .

٣-الإستجابة العاطفية (Emotional response) :

الإثارة و التشنجات الناشئة عن تأثر الجهاز اللمباوي (الـــهيبوكامبيس) و المتحكم في السلوك العاطفي خاصة مع التعرض المزمن للزئبق و التي تكون

في صورة هياج (erethism) و خوف و قلق و رعشة و سيولة اللعاب أو عنـد التعرض الحاد إلي أول أكسيد الكربون و الذي يؤدي إلـــي فقـد الذاكــرة و اكتئاب و عدم ثبات عاطفي (Emotional instability) خاصة في فترة مـا بعـد الأنوكسيا ، أيضا أدي تعرض الفئران الغير كاملة النمو إلي الرصاص إلـــي تغير سلوكها وعدوانيتها .

المصطلحـــــــــات

abasia عدم القدرة على المشى
abdomen بطن - جوف
ablactation الفطام
abnormal living embryo
الجنين الحى المشوه
abscess خراج
absorption الامتصاص
acaricidal action الفعل الابادى ضد الاكاروسات
acaricide مبيد أكاروس
acceleration of maturation
اسراع الخراج
acceptable daily intake (ADI)
الحد اليومى المسموح بتناوله
acceptable daily intake for man (ADI)
الحد اليومى المسموح للانسان بتناوله
accidental residue المخلفات العرضية
acetamide السيتاميد
acidophile محب للحموضة
acidosis الحامضى (الحموضة)
acting site موضع التأثير
actinomyces الاكتينوميسيس
activated carbon الكربون المنشط
activation تنشيط
active ingerdient(a.i.) مادة فعالة
acute ingestion
التسمم الحاد عن طريق الفم
acute intoxication التسمم الحاد
acute necrosis الضرر الموضعى الحاد
acute poisoning التسمم الحاد

aggergation التجمع
agony الم مبرح (حاد)
A/G ratio albumin / globulin ratio
نسبة الالبيومين للجلوبيولين
agricultural chemicals
الكيماويات الزراعية
air pollution تلوث الهواء
alimental canal القناة الغذائية
alkaline phosphatase الفوسفاتيز القلوى
allergic infammattion تأجج الحساسية
allergec reaction test اختبار قياس الحساسية
allergec test اختبار الحساسية
analogue مماثل
anasarca استسقاء عام
anatoxin غير سام
anemia فقر الدم
anethesia فقدان الحس - تخدير
anesthetize يخدر
anorexia فقد الشهية
antagonism التضاد
anthrax مرض الجمرة الخبيثة
antibiotic مضاد حيوى
antibody الجسم المضاد
antidote ترياق
antigen مولد المضاد
antitoxin مضاد للسم
anus الشرج
applicable concentration التركيز المستخدم
application dosage الجرعة المستخدمة

acute toxicity السمية الحادة
adaptability التكيف
additive اضافى
adenoma ورم غدى
adenitis التهاب الغدة اللمفية
adipose tissue نسيج دهنى
adipositas cordis التهاب النسيج الدهنى
adrenal cortex قشرة الكليه
adrenal gland غدة فوق الكلية
adult بالغ
aerobic هوائى
agglomerate التكتل

aromatic ring حلقة عطرية
arteriosclerosis تصلب الشرايين
artery شريان
asthma داء الربو
ataxia الهزع - التخلج
atony وهن - ضعف
atrophy الضمور
atropine الاتروبين (مضاد التشنج)
autointoxication تسمم ذاتى
autonomic nervous system function
الوظيفة اللا ارادية للجهاز العصبى
autopsy تشريح الجثة

(B)

bacteriostatic action كبح نمو البكتيريا دون قتلها
behavior pattren نمط السلوك
bile الصفراء
bilirubin البيليروبين
bio-active compound مركب ذو نشاط حيوى
bioassay
biochemical examination الفحص الحيوى الكيماوى
biodegradation الانهيار الحيوى
biological activity النشاط الحيوى
biological assay method طريقة التقييم الحيوى

biological breakdown الهدم الحيوى
biological concentration التركيز الحيوى
biological magnification التضخم الحيوى
biosynthesis التخليق الحيوى
biosy
استئصال نسيج من الجسد الحى للفحص المجهرى

biotic potential الاقتدار الحيوى
birth rate معدل الولادة
bladder المثانة
bleeding الادماء - الانزاف
boold urea nitrogen (BUN)
نتروجين يوريا الدم
blotch
body weight increase زيادة وزن الجسم
bone marrow نخاع العظام
bradycardia بطء القلب
brain المخ
brain stem ساق المخ
breakdown التحطم
bronchitis الالتهاب الشعبى
bronchus شعبة القصبة الهوائية
bulla بثرة
by-product المنتج الثانوى

(C)

caecum المصران الاعور
canser السرطان
carbamate insecticide مبيد كارباماتى
carbohydrate metabolism تمثيل الكربوهيدرات
carcinogenesis تكوين السرطان
carcinogenisity محدث للسرطان (السرطنة)
carcinogens مواد محدثة للسرطان (مسرطنة)
carrier مادة حاملة
caucative agent عامل مسبب
cell infiltration ترشيح خلوى (ترشح ، نضح)
central nervous function وظيفة عصبية مركزية
central nervous system الجهاز العصبى المركزى
cerebrum (cerebral) المخ
cerebrum absccss خراج فى المخ
cerebellun (cerebellar) المخيخ
chmical decomposition التحلل الكيماوى
chemical injury الضرر الكيماوى
cholesterol كوليستيرول
cholinesterase انزيم الكولين استريز
chronic intoxication تسمم مزمن
chronic boisoning التسمم المزمن
chronic toxicity السمية المزمنة
cilia اهداب

ciliary body جسم هد بى
cirrhosis of the liver التليف الكبدى
classification تقسيم - تصنيف
clinical symptom الاعراض المرضية التشخيصية
colon القولون
coma غيبوبة
conditional acceptable daily intake
الحد اليومى المشروط المسموح بتناولة
congestion احتقان
conjugation الاقتران
constipation الامساك
contact toxicity السمية اللامسة
convulsive seizure نوبة تشنجية
convulsive seizure نوبة تشنجية
corrosion تآكل
corrosive poison سم يحدث التآكل
cortex القشرة - اللحاء
critical period الفترة الحرجة
cross sensitivity الحساسية المشتركة
curative effect التأثير العلاجى
cyanosis ازرقاق البشرة
cust حوصلة

(D)

dead embryo الجنين الميت
decarboxylation فقد مجموعة الكربوكسيل
decomposition التحلل
decomposition product ناتج التحلل
defecation تصفية
degeneration انحلال - فساد

diffusion الانتشار
diffusion coefficient معامل الانتشار
digestive canal القناة الهضمية
digestive system الجهاز الهضمى
diluent مادة حاملة
dilution تخفيف

degradation	انهيار	dilution ratio	معدل التخفيف
degradation product	ناتج الانهيار	dissociation factor	عامل التفكك
degradative pathway	مسار الانهيار	distribution	توزيع
delayed action	الفعل المتأخر	disturbances of function	اضطرابات وظيفية
deposit	الراسب - المادة المتخلفة	dizziness	دوار - دوخة
deposit distribution	توزيع الراسب	donator	مانح
deposit efficiency	كفاءة الاستقرار للرواسب	dosage	تجريع
deposition	الاستقرار	dosage-mortality curve	منحنى علاقة الموت بالجرعة
deposit ratio	معدل الترسيب	dosage-response curve	منحنى الاستجابة مع الجرعة
depression	خفض - هبوط	dose	الجرعة
derivative	مشتق - مادة ثانوية	driveling	سيولة اللعاب
desorption	الانفراد	duodenum	المعى الاثنى عشر
detoxcation	فقد السمية	ducea mater	الأم الجافية
detoxcation method	طريقة إزالة السمية	duration of exposure	دوام مدة التعريض
detoxcation therapy	علاج ازالة السمية	dyspepsia	سوء الهضم
diabetes mellitus	داء البول السكرى	dysphagia	عسر البلع
diagnosis	التشخيص	dyspnea	عسر التنفس
diarrhea	الاسهال		
diencephalon	الدماغ المتوسط		

(E)

ecosystem	النظام البيئى	epithelium	النسيج المبطن (الطلائى)
edema	الاستسقاء	epoxidation	فوق الاكسدة
electric charge	شحنة كهربية	erosion	تآكل
electro-encephalogram(EEG)	صورة كهربية للدماغ	erythrocyte	الكرية الحمراء
electron transport system	نظام نقل الالكترونات	esophagus	المرىء
electrophoresis	الهجرة الكهربية	esterase	استريز (انزيمات تحلل الاسترات)
elimination	ازالة	estimated dose	الجرعة المستنتجة
elution	ازاحة - تحريك	exciting cause	سبب الهياج
endbain	الدماغ الانتهائى	exctera	منزوات الجسم (العرق - البول)
endocrine gland	الغدة الصماء	exotoxin	سم خارجى
		external residue	المخلفات الخارجية

endotoxin	سم داخلى المنشأ	external symptom	الاعراض الخارجية
environmenral poisoning	التسمم البيئى	extraction	الاستخلاص
environmenral contaimination (Pollution)	التلوث البيئى	extremerly poisonous substance	مادة فى غاية السمية
enzyme system	النظام الانزيمى	extremity	أقصى درجات الحالة
eosinocyte	خلايا قابلة للصبغ بلايوسين	extrinsic factor	عامل خارجي - عامل عارضى

(F)

fatal dose	جرعة مميتة	final body weight	وزن الجسم النهائى
fatty degeneration	تحلل الدهون	foamy	رغوى
fatty liver	كبد دهنى (المتدهن)	food chain	بورى
faouna	مجموعة الكائنات الحية	food consumption	السلسة الغذائية
female	انثى	food intake	الغداء المتناول
fibrinous	ليفى	forced ingestion	هضم اضطرارى
fibroma	الورم الليفى	fraction	كسرة - جزء
fibrosis	التليف	fungicidal action	الفعل ضد الفطريات

(G)

gall	صفراء	gultamic pyruvic transaminase (GPT)	جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز
gall bladder	الحوصلة الصفراوية	glycogen	جليكوجين
gastric irrigation	الغسيل المعدى	granulocyte	خلية حبيبية
gastric lavage	غسيل معدى	granuloma	الورم الحبيبى
gastritis	التهاب المعدة	gray matter	المادة الرمادية
gastrointestinal	معد معوى	gross examination	فحص شامل
general action	الفعل العام	guinea - pig	خنزير غينيا
gultamic oxaloacetic transaminase (GOT)	جلوتاميك أو كسالو أستيك ترانس أمينيز		

(H)

haemolysis	تحلل كرات الدم	hydrophilic-lipophil balance	التوازن المائى الدهنى
haif-life interval	نصف فترة الحياة	hydrophilic property	صفات حب الماء
hamstar	الهمستر (حيوان من القوارض)	htdrophobic property	صفات حب الدهون
headache	الصداع		

heart	قلب	hydroxylation	الهيدروكسلة
hematocrit (HCT)	راسب دموى (هيما توكريت) (محتويات خلوية فى الدم)	hydroxy group	مجموعة الايدروكسيل
		hyperemia	احتقان
hematological finding	نتيجة مكونات الدم	hyperergy	فرط الحساسية
hemoglobin	هيموجلوبين - خضاب الدم	hyperplasia	فرط التكون - فرط الاستنساخ
hemolysis	انحلال الدم - زوال الخضاب	hypersensitiveness	فرط الحساسية
hemorrhage	نزف دموى	hypertention	فرط التوتر
hepatic function	وظيفة كبدية	hypertrophy	فرط - تضخم
hepatitis	التهاب كبدى	hypoergy	ضعف التجاوب
hormone	هورمون	hypofunction	ضعف النشاط
hydrolysate	منحل بالماء (هيدروليزات)	hypoglycemic state	حالة نقص سكر الدم
hydrolysis	التحلل المائى	hypotension	انخفاض ضغط الدم

(I)

icterus	يرقان - صفار	internal residue	بقايا داخلية
identification	تعريف	intestinal flora	كائنات المعى النباتية
ileum	اللفائفى	intestine	معى
immunity	مناعة	intoxication	التسمم- زيادة السمية
inactivation	تعطيل النشاط	intrinsic factor	عامل داخلى
incidence	حدوث - ورود	inversion	انقلاب
inert	خامل	invertebrate	لا فقارى
infilrate	يرشح - رشاحة	in vitro	خارج الانسجة الحية (فى الانابيب)
ingestion	ابتلاع	in nitro metabolic activation assay	تقدير النشاط التمثيلى خارج الجسم
inhibition	تثبيط		
injection	حقن	in vivo	فى الجسم الحى
innocuous	عديم الاذى	ionophores	استشراد أيونى
inorganic pesticide	مبيد غير عضوى	irritable	قابل للتنبية (للاثارة)
in situ	فى موضعة	isolation	عزل
insulin	انسولين	isomer	مشابه
intermediate metabolite	ناتج تمثيل وسيط	isozyme	شبيه الانزيم

(J)

jaundice	يرقان	joint action	الفعل المشترك

(K)

keratin	كيراتين - مادة قرنية	kidney damage	تلف الكلية
kidney	كلية		

(L)

laboratory test اختبار معملى
lacrimation تدمع
large intestine المعى الغليظ
larynx الحنجرة
latent poisoning تسمم متأخر
LDH=latic dehydrogenase
لاكتيك ديهيدور جينيز
leakage التسرب
lesion ضرر
lethal concentration تركيز قاتل
lethal dosage جرعة قاتلة
lethal dose 50 (LD 50)
الجرعة النصفية القاتلة (ج ق)
lethal synthesis تخليق مميت
leucocyte الكرية البيضاء
leukemia لوكيميا - ابيضاض الدم
leukopenia نقص كريات الدم البيضاء
life cycle دورة الحياة
life-span toxicity study دراسة السمية مدى الحياة
lipid tissue نسيج دهنى
lipophilic property صفات الحب للدهون
liver الكبد
liver cirrhosis تليف الكبد
local action الفعل الموضعى
long-term toxicity test سمية طويلة الامد
lumbar قطنى

(M)

main cause المسبب الرئيسى
main effect التأثير الرئيسى
male ذكر
malformation تشوه
malignancy ورم خبيث
mammal ثديى
maximal dose الجرعة القصوى
maximum allowable concentration (MAC)
أقصى تركيز مسموح به
maximum no-effect level (MNL)
أقصى مستوى عديم الاثر
maximum safety level أقصى حد لمان
maximum tolerated dose
أقصى جرعة يمكن تحملها
mediastinum المنصف
medulla النخاع (اللب)
medulla oblongata النخاع المستطيل
medulla spinalis النخاع الشوكى
medura النخاع
medura oblongata النخاع المستطيل
membrane damage تحطيم الغشاء
mesentry المساريقا
methylation المعالجة بالميثيل -الميثلة
micelle تجمعات جزيئية (المسيل)
microsome ميكروسوم
midbrain الدماغ المتوسط
mild case حالة معتدلة (غير حادة)
minimum detectable amount
أقل كمية يمكن تقديرها
minimum inhibitory concentration (MIC)
أقل تركيز يحدث تثبيط
minimumtoxic level أقل مستوى سام
miosis انقسام منصف
mitochondria ميتوكوندريا (الحبيبات الخيطية)
mixture مخلوط
mode of action طريقة أو كيفية الفعل
moderate case حالة متوسطة
molecular weight الوزن الجزيئى
monkey قرد
mortality موت
motility حركة
motoric paralysis شلل حركى
mouse فأر
mucosa الغشاء المخاطى

English	Arabic
mesoderm	الطبقة المتوسطة
mesentery	المساريقا
metabolic product	ناتج ايضى (ناتج تمثيلى
metabolism	التمثيل (الايض)
metabolite	ناتج تمثيل
metaplasia	التبدل الكامل (التنسـ)
mucous membrane	الغشاء المخاطى
mutagenesis	التبدل الخلقى تكوين الطفرات
mutagenic	مسبب التحول الخلقى - طفرى
mutation frequency	مرات التحول
mycoplasma	ميكوبلازما

(N)

English	Arabic
nausea	غثيان - دوار
nerosis	موت موضعى - التنكرز
necropsy = autopsy	تشريح الجثة بعد الوفاة
necropsy finding	نتيجة تشريح الجثة
neoplasm	ورم
nervous system	الجهاز العصبى
neutocyte	خلية متعادلة
no effect level	المستى عديم الاثر
noxious gass	غاز ضار بالصحة
nucleoophilic reaction	تفاعل محب للنواة
nuisance threshold	حد الازعاج
numb libs	فاقد الحس

(O)

English	Arabic
oral adminstration	المعاملة عن طريق الفم
oral toxicity	السمية عن طريق الفم (التعاطى)
organ affinity	التوافق العضوى
ostiole	فتحة - ثغرة
ostium	الفتحة
outbreak	انفجار (اصابة شديدة)
oxidation	الاكسدة
oxident	مادة مؤكسدة
ozonosphere	الطبقة الاوزونية

(P)

English	Arabic
palpitation	خفقان القلب بسرعة
pancreas	بنكرياس
pancreatitis	التهاب البنكرياس
paralysis	شلل
[parasecretion	فرط الافراز
parasympathetic nervuos system	الجهاز العصبى الباراسمثاوى
parsympathetic nervous system	الجهاز العصبى الباراسمبثاوى
parenchyma	البرنشيمة - النسيج الحشوى
parent compound	مركب اساسى
paresthesia	تشويش الحس
pylorus	فتحة البواب
phenosulfonphthalein excretion (PSP)	اخراج الفينول سلفونافثالين
photolysis	انحلال بالضوء
photoreduction	اختزال ضوئى
photosynthssis	تخليق أو بناء ضوئى
physiological active substance	ماده نشطه فسيولوجيا
pia mater	الأم الحنون
pinocytosis	التقام
pituitary	نخامى
plasma	البلازما

pathological finding الظواهر المرضية
pathological physiology فسيولوجيا الامراض
penetration نفاذية
periodicity دورية
period of half decay نصف فترة الفساد
peripheral vervous system
الجهاز العصبى الطرفى
peritoneal cavity التجويف البريتونى
peritoneum البريتون
peritonitis التهاب البريتون
permissible level الحد المسموح به
pesticide poilution التلوث بالمبيدات
pesticide poisoning التسمم بالمبيدات
pesticide residue مخلفات المبيدات
phagocytosis ابتلاع - بلعمة
pharmacological acion الفعل الدوائى
pharynx البلعوم
phenobarbital الفينوباربيتال
phenolsulfonphthalein excretion (PSP)
اخراج الفينول سلفونالين
prolonged action الفعل طويل الأثر
protoplasmic poison سم بروتوبلازمى

poison سم
poisoning from agricultural chemicals
التسمم من الكيميماويات الز
poisoning mechanism ميكانيكية التسمم
poisonous substance ماده مسممه
pollution تلوث
portalvein وريد بابى
potentiated toxicity سميه كامنه
pregnancy rate معدل الحمل-(الحبل)
pregnancy term نوع الحمل
pregnant حامل-حبلى
premature beat دقه غير كامله
prenatal method طريقه قبل الولاده
prevenive effect تأثير وقائى
primary shock صدمة أولية
primer effect تأثير أولى
probabl safe hntake for man (PSI)
حد الأمان المحتمل عن طريق التناول مع الطعام
proctitis التهاب المستقيم
proliferation تشعب-(تكاثر)-تزايد
prostste غدة البروستاتا
purity نقاوه

(Q)

quadriradial رباعى الأقطار

quick action الفعل السريع

(R)

rabbit أرنب
recommended conectra-tion التركيز الموصى به
rectum المستقيم
redness احمرار
remedy علاج أو (دواء)
reproducibility تكرار حدوث
الظاهره تحت نفس الظروف
residual toxicity سمية المخلفات
RL50 =median residue-life نصف فترة البقاء

rapid action الفعل السريع
recvery استرجاع
red blood cell(RBC) كرية دمويه حمراء
repead application معامله متكرره
residual effectiveness الفاعليه الباقيه للمخلفات
residue مخلفات
refgex فعل انعكاسى
reversible معكوس(مقلوب)
rhesus monkey قرد هندى صغير الذيل

(S)

safety evaluation تقييم الأمان
safety margin حد الأمان
salivation الريالة (اللعاب)
scoliosis الجنف (الزور)
secretion افراز
secure toxic level حد السمية الآمن
sensitivity حساسيه
serous مصلى القوام
shape شكل
short-trem toxicity test
اختبار السمية على المدى القصير
significant difference اختلاف معنوى
sinuses جيوب
size حجم
skin الجلد
slow action فعل بطئ
smooth muscle عضله ناعمه(ملساء)
solubilization الذوبانيه
solvent مذيب
species difference اختلاف الأنواع
species antagonist مضاد متخصص
sphincter العضلة العاصرة
spinal cord الحبل الشوكى
splenitis التهاب الطحال
sputum بصاق
stability ثبات
starvation تجويع(الجوع)
steric hindrance اعاقه تأثيريه(فراغيه)
stomach معده
strain سلاله
stroma السدى (نسيج ضام)
sub-actue toxicity سميه تحت حاده
subcutaneous injection(s.c.) حقن تحت الجلد
surface active agent ماده ذات نشاط سطحى
survival time فترة البقاء
susceptibility الحساسيه
synapse اتصال
synergism تنشيط
systemic action الفعل الجهازى
systemic effect التأثير الجهازى

safety factor عامل الأمان
salivary gland الغده اللعابيه
sclerosis تصلب الأنسجه
screening فحص جماعى(اختبارات للتمييز و الم‍
selective absorption الامتصاص الاختيارى
selective toxicity سمية اختيارية (متخصصة)
sensitization استحساس
serum مصل
side-effect تأثير جانبى
single active ingredient ماده فعاله مفرده
sit of action مكان التأثير
skeletal muscle عضله هيكليه
skin irritation هياج الجلد
small intestine المعى الأوسط
solubility الذوبان
solution محلول
somatic nervous system الجهاز العصبى البدنى
specific activity النشاط المتخصص
specified poisonous substance ماده ذات
سميه متخصصه
spleen الطحال
spontaneous revertant ارتداد لحظى
standard substance ماده قياسيه
stasis الركود الدموى أو المعوى
stimulation تنبيه(تحفيز)
stomach poison سم معدوى
stripping=extracting operation عملية
الاستخلاص
structure-selective toxicity السميه
الاختياريه وعلاقتها بالتركيب الكيماوى
sub-chronic toxicity سميه تحت مزمنه
substrate مادة تفاعل
surface tension الجذب السطحى
surviving animal حيوان حى
swelling انتفاخ
syndrome التزامن (ظهور
اعراض مرضيه فى اى وقت)
synergist ماده منشطه
systemic insecticide مبيد حشرى جهازى

(T)

target organ هدف
temporary acceptable الحد اليومى المؤقت
temporary action الفعل اليومى
teraogenic مادة محدثة للتشوهات الخلقية
teraogenicity ظاهرة التشوهات الخلقية (المسخية
terminal body weight وزن الجسم النهائى
terminal residue كمية المخلفات النهائية
test substence مادة اختبار
therapeutical علاجى (دوائى)
therapeutic effect تأثير علاجى
thrombocyte خلية التجلط
thrombosis تجلط
thymus الغدة الصعترية الصماء (الثيموسية
thyriod درقى
thyriod gland الغدة الدرقية
time-mortality curve
منحنى العلاقة بين الموت والوقت
tolerance التحمل
tolerance of pesticide residue
تحمل مخلفات المبيدات
tolerance level مستوى التحمل
tonic and clonic convulsion
تشنجات توترية وارتجاجية
tonus توتر
toxicant سم
toxic dose جرعة سامة
toxic group مجموعة سامة
toxicity السمية
toxicology علم دراسة السموم
toxic symptom أعراض التسمم
toxin سم (توكسين)
toxoid توكسيد (سم قوى)
transduction الانتقال المفروض
transformation تحول
transport ينتقل
tremor ارتعاش (ارتجاف)
tumor ورم

(U)

ulcer قرحة
ulcerous perforation قرحة ثاقبة
ultraviolet light الاشعة فوق البنفسجية
ultimate carcinogen المسبب النهائى للسرطان
unintentional residue مخلفات عرضية
untoward effect تأثير معاكس
urobilinogen مكون الصفراوين

(V)

vacuolation تجوف (تكوين فجوات)
vegetative nervous system
جهاز عصبى لا ارادى
vein وريد
visual cortex قشرة بصرية
vena cava الوريد الأجوف
vesicle حويصلة
vital reaction تفاعل حيوى
volatility تطاير
vomiting تقيؤ

(W)

warm-blood animal	حيوان من ذوات الدم الحار
water pollutant pesticide	مبيد ملوث للماء
water pollution	تلوث الماء
wettability	القابلية للبلل
wetting agent	مادة مبللة
white blood cell	كرية دموية بيضاء
white matter	المادة البيضاء

(Z)

zero tolerance	صفر الامان

المراجع

المراجع العربية

الملوثات البيئية و السموم دار الفجر للنشر والتوزيع
الديناميكية و إستجابة الجهاز الهضمي لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

ديناميكية السموم والملوثات البيئية دار الفجر للنشر والتوزيع
و إستجابة الجهاز التنفسي والدوري لها
أ.د. فتحي عبد العزيز عفيفي

REFERENCES

Brown, Vernon K.(1988) Acute and Sub acute Toxicology. Edward Arnold, London, v+125 Pages.

Burck, K.T.Liu and J.W. Larrick.(1988):Oncogenes, an Introduction to the Concept of Carcinogenes. Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg.

Casarett and Doull's (1996): Toxicology : The Basic Science of Poisons,4th Edition Pergmon Press, New York XIII v+1033 pages

Casida, J.E. (1963) Mode of Action of Carbamates. Ann Rev. Entomol, 8,39-58.

Cohen, M.G. (Ed). (1986): Target Organ Toxicity Vol I and II CRC Press Inc. Boca Raton, Florida.

Cooper, C.S. and P.L.Grover (Eds)1990: Chemical Carcinogenesis and Mutagenesis (Vols I & II).Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg.

Cremlyn ,R.(1979) : Pesticides ,Preparation , and Mode of Action . John Wiely and Sons Chichester. New York Brisbone. Toronto.

Du Bois, K.P. and Geiling, E.M.K (1959) Text book of Toxicology. Oxford University Press, Oxford, 302 PP.

Doll,R. and R. Peto.(1981): The causes of cancer. Oxford University Press, New York.

Edwards, C.A.(1973) Persistent Pesticides in the Environment, CBC Press. London, 170 PP.

Fest C. and Schmidt ,K.J. (1973) : The Chemistry of Organophosphorus Pesticides , Reactivity , Synthesis , Mode of Action ,Toxicology Springer-Verlag New York Heidelberg Berlin.

Pathology Glaister, J.R. (1986): Principles of Toxicological Taylor and Francis London/Philadelphia.

Haley, T.J. and W.O. Berndt (Eds). (1987): Handbook of Toxicology. Hemisphere, Washington, D.C.

Hammett, L.P. (1970): Physical Organic Chemistry, Mc Graw-Hill, New York.

Hansch, C. and A.Leo. (1979): Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology. Wiley, New York.

Hathcock, J.N.(1982) Nutrional toxicology. Academic Press, New York.

Halery, T.J. and Berndt, W.O. (1987) Handbook of Toxicology.Hemisphere Publishing Cororation ,Washington,157 pp .

Haque, R. and Freed, V. (1975) Environment dynamics of pesticides. Plenum press, New York and London,365pp.

Hayes, W.S. (1975) Toxicology of pesticides, Williams & Wilkins Company, 573 pp.

Hayes, A.W. (1989) principles and methods of toxicology, 2 nd Ed. Raven press, New York.

Hayes, J.D., pickett, C.B. and Mantle, T.J. (1990) Glutathione- S-Transferase and Drug Resistance, Taylor and Francis, London.

Heath, D.F. (1961) Organophosphorus poisons . Anticholinesterases and Related Compounds. Pergmon press. Oxford, 403 pp.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1987) A Text book of modern toxicology. Elsevier Science Publishers, New York.

Hodgson, E. and Levi, P.E. (1994) Introduction to biochemical toxicology. Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut.

Kato, R., Estabrook, R.W. and Cayen, M.N. (1989) Xenobiotic metabolism And Disposition. Taylor and Francis, London.

Keith Snell and B. Mullock(1987): Biochemical toxicology: a practical approach IRL Press Limited, Oxford England, xv+ 286 pages.

Kenneth A. Hassall (1987): The Chemistry Of Pesticides Their Metabolism , Mode of Action and Uses in Crop Protection English Language Book Society / Macmillan

Loomis, T.A. (1974) Essentials of Toxicology. 2 nd Ed. Lea & Febiger, Philadelphia.

Matsumura, F. (1975): Toxicology of Insecticides. Plenum Press, New York, 615 pp.

Matteis, F. and E.A. Lock (Eds).(1987): Selectivity and molecular mechnisms of toxicology. The Mac Millan Press Ltd, Hampshire and London.

Matthews, John C.(1993): Fundamentals of receptor, enzyme and transport Kinetics. CRC Press, Boce Raton, 167 pages.

Moriarty, F. (1998): Ecotoxicology: the study of Pollutants in ecosystems, 2 nd Edition. Academic Press, London, 289 Pages.

Negherbon, W.O. (1959) Hand book of Toxicology. VOL III. Insecticides, Saunders, Philadelphia, pennsy Lvania, 854 pp.

O'Brien R.D. (1960) Toxic Phosphorus esters., Academic Press, New york, 434 pp.

O'Brien R.D. (1967) Insecticides action and Metabolism. Academic Press, New York and London.

O'Brien (1970) Biochemical Toxicology of Insecticides. Academic Press, New York.

Ramade, F. translated by L.J.M. Hodgson.(1987): Ecotoxicology. John Wiley & Sons, London, x+ 262 Pages.

Richardson, M. (Ed). (1986): Toxic Hazard Assessment of Chemicals. Royal Society of Chemistry , London.

Roger Eckert and David Randall (1983) . Animal Physiology , Mechanisms and Adaptations W.H.Freeman and Company ,San Francisco.

Shepard, H.H (1951): the Chemistry and action of Insecticides, Mc Grawhill Co., Inc.. New York,Toronto,London.

Stewart, C.P and Stolman. A. (1960) Toxicology : Mechanisms and analytical methods. Academic Press, New York

Timbrel, J.A Introduction to toxicology. 1989 Taylor & Francise, London/Washington

Wayne G.Landis and Ming-Ho Yu (1995) Introdution to Environmental Toxicology. Lewis Publishers, CRC Press. 328PP.

Williams, R.T. (1959) Detoxication Mechanisms. Wily. New York, 796 PP.

Wilkinson, C.F. (1976) Insecticide Biochemistry and Physiology. Plenum Press, New York.

هذا الكتاب

غدت مشكلة التلوث البيئى اليوم من أخطر المشاكل الملحة ليست فقط على مستوى دول العالم الثالث فحسب ولكن على مستوى العالم أجمع فالتلوث البيئى لا يعترف بأى حدود فأضحى بتغلغله خلال مكونات النظام البيئى أمراً ملحاً يتعايش معه الإنسان رغماً عنه حتى أصبح الإنسان لاجئاً بيئته فلم يجابه البشر حتى الآن خطراً بهذه الضخامة والانتشار والتشابك الناتج عن تضافر عوامل متعددة كل منها أصبح كافى لوجود معضلات مستعصية الحل والتى تعنى مجتمعة أن الآلام الإنسانية سوف تزداد لحد مخيف فى المستقبل القريب.

والله ولى التوفيق،،،

الناشر

عبد الحى أحمد فؤاد

صدر أيضا للناشر

* الملوثات البيئية والسموم الدنياميكية واستجابة الجهاز الهضمى لها — د. فت...
* ديناميكية السموم والملوثات البيئية واستجابة الجهاز التنفسى والدورى لها — د. فت...
* الملوثات الكيميائية للبيئة — د. ج...
* التلوث وحماية البيئة.. قضايا البيئة من منظور إسلامى — د. م...

دار الفجر للنشر والتوزيع

٤ شارع هاشم الأشقر. النزهة الجديدة. القاهرة ـ تليفون ٢٩٤٤١١٩ فاكس ٢٩٤٤٠٩٤

I.S.B.N
977- 5499- 55- 0